



Tesis Doctoral

*Distorsión de la porción final del
QRS como predictor del tamaño
de infarto de miocardio*

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de doctorado:

Biología molecular y Biomedicina

Autora:

María José Valle Caballero

Directores:

Juan Carlos García Rubira

José María Cruz Fernández

Tutor:

José Villar Ortiz

Octubre, 2015

*A Alonso,
pasito a paso...*

Resumen

El infarto agudo de miocardio (IAM) es actualmente una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el primer mundo. La herramienta diagnóstica fundamental en esta patología es el electrocardiograma (ECG), siendo la primera técnica en realizarse en su presentación, rápida, barata y llevada a cabo a la cabecera del paciente. Por ello, encontrar factores pronósticos derivados de los diferentes trazados electrocardiográficos que podemos encontrar tiene una gran eficiencia y utilidad clínica.

Clásicamente se han definido los distintos grados de isquemia electrocardiográfica dentro del contexto del IAM de la siguiente forma: llamamos isquemia grado 1 a la fase inicial y fugaz de oclusión coronaria, con aparición de ondas T altas y picudas en el ECG, isquemia grado 2, cuando progresa y aparece una elevación del segmento ST en 2 o más derivaciones contiguas, y, por último, si la agresión persiste y la isquemia se hace más severa, el grado 3 (IG3) o distorsión en el ECG. Se define IG3 como por un enlentecimiento de la porción descendente de la onda R, de forma que el punto J queda elevado, con una relación entre la altura del punto J y el valor del punto máximo de la R superior a 0.5, o bien, por la pérdida de onda S en las derivaciones V1-V3. Para que se considere que existe IG3 este patrón se debe dar en al menos dos derivaciones contiguas. El mecanismo fisiopatológico parece tener relación con la afectación en la conducción de las fibras de Purkinje debido a este grado de isquemia más severa. A medio camino entre el grado 2 y 3, existe lo que se ha descrito como isquemia 2.5, que consiste en la presencia de distorsión en una sola derivación.

Existen estudios en la literatura que relacionan la existencia de IG3 en el ECG inicial de los pacientes con IAM con un peor pronóstico clínico y un mayor

tamaño del IAM medido como subrogado según distintos parámetros (biomarcadores, ecocardiografía, SPECT, ...). La resonancia magnética (RM) es actualmente la técnica de referencia para la medición del tamaño del IAM, y existen muy pocos estudios que la han utilizado con este propósito, en su mayoría con un escaso número de muestra, con IAM heterogéneos y sin ajustar los resultados. Ningún estudio ha demostrado relación entre la isquemia 2.5 y el tamaño del IAM.

El objetivo de esta tesis ha sido evaluar la relación existente entre la presencia de distorsión en la porción final del QRS y el tamaño del IAM, en una población de pacientes con IAM de localización anterior, utilizando parámetros de cuantificación obtenidos a partir de RM.

Para cumplir nuestro propósito diseñamos un subestudio pre-especificado dentro del ensayo matriz METOCARD-CNIC, para lo cual incluimos a 174 pacientes que cursaban un primer episodio de IAM de localización anterior y eran revascularizados mediante angioplastia primaria. Usamos el ECG pre-reperusión para dividirlos en 3 grupos: ausencia de distorsión (D0), distorsión en una sola derivación (D1) y distorsión en 2 o más derivaciones contiguas (D2). En ellos medimos mediante RM el miocardio en riesgo y el tamaño final de necrosis. Se efectuó un análisis de regresión múltiple para ajustar los datos según variables relevantes.

En el grupo D0 se encontraban 101 pacientes (58% del total), 30 pacientes en el grupo D1 (17%) y 43 pacientes cumplieron criterios de distorsión (25%). No existieron diferencias significativas en las características basales entre los grupos. Tras realizar el análisis multivariado, en el grupo con distorsión encontramos un mayor tamaño del IAM (incremento absoluto de un 10.1% de la masa total de miocardio, IC 95% 5.5-14.7%, $p < 0.001$) y una mayor área en riesgo (10.4%, IC 95% 6.1-14.8%, $p < 0.001$). El grupo D1 también obtuvo un mayor tamaño significativo del IAM (4.9%, IC 95% 0.08-9.8%, $p = 0.046$) sin llegar a alcanzar la significación

estadística el área en riesgo. En ninguno de los casos se encontraron diferencias en lo que respecta a la fracción de eyección.

Por tanto, esta tesis demuestra que la existencia de distorsión en la porción final del QRS en dos o más derivaciones contiguas del ECG inicial del paciente valorado por IAM anterior se relaciona de forma independiente con una mayor área en riesgo y un mayor tamaño de IAM medido mediante RM. Así mismo es el primer estudio en demostrar que la existencia de distorsión en una sola derivación es predictor de un mayor tamaño de IAM.

Índice

1. Agradecimientos	7
2. Introducción	8
2.1 <i>Infarto agudo de miocardio: conceptos actuales</i>	8
2.2 <i>El electrocardiograma en el Infarto agudo de miocardio con ST elevado</i>	12
2.3 <i>Grados de isquemia: definición de distorsión del QRS</i>	15
2.4 <i>Antecedentes: perspectiva histórica. Distorsión del QRS como factor pronóstico</i>	24
2.5 <i>Experiencia en nuestro grupo</i>	32
2.6 <i>Exploración del miocardio dañado y cuantificación del tamaño del IAM: técnicas previas</i>	35
2.7 <i>Resonancia magnética como técnica de elección para la valoración del tamaño del IAM, miocardio en riesgo y miocardio salvado</i>	42
3. Objetivos e hipótesis	50
4. Material y métodos	52
4.1 <i>Diseño del estudio</i>	52
4.2 <i>Análisis cardioRM</i>	57
4.3 <i>Análisis electrocardiográfico</i>	59
4.4 <i>Análisis estadístico</i>	62
5. Resultados	63
6. Discusión	88
6.1 <i>Conceptos generales, aplicación de criterios, población seleccionada</i>	88
6.2 <i>Valoración global de resultados: comparación con datos previos</i>	94
6.3 <i>Isquemia grado 2.5</i>	107
6.4 <i>Limitaciones</i>	109
6.5 <i>Aplicabilidad clínica</i>	111
6.6 <i>Perspectivas futuras</i>	113
7. Conclusiones	115
8. Bibliografía	116
9. Apéndice 1.	134

1. Agradecimientos

En un primer e indiscutible lugar tengo que mencionar al Dr D. Juan Carlos García Rubira. Además de excelente cardiólogo, científico e investigador, mejor persona, como cualquiera que lo conozca (compañero, amigo o paciente) podría atestiguar. Debo agradecer su confianza inicial y su paciencia posterior, incluso durante los cambios que ha dado mi vida en el periodo en el que hemos desarrollado esta tesis. No podría olvidar el tiempo dedicado y la disposición a ello mostrada en todo momento. Muchísimas gracias por los consejos, las correcciones y la exigencia. Y gracias a su familia, por permitirme robarle su atención en ocasiones

Gracias al profesor/doctor/jefe, al médico con mayúsculas, que es el D. José María Cruz Fernández, por implicarse en este proyecto y aportarnos su experiencia e ilusión en cada consulta. Gracias también, a D José Villar Ortiz, tutor de esta tesis, que ha estado disponible siempre que hemos precisado su ayuda.

Gracias al Centro Nacional de Investigación Cardiovascular Carlos III (CNIC) en general, pero especialmente a Rodrigo Fernández, sin el cual este proyecto hubiese sido tremendamente más complicado, si no imposible. Sus aportaciones, rigurosas y brillantes, nos han resultado de una ayuda inestimable. Gracias también a Borja Ibáñez, por acogernos en “su casa”, abrirnos sus instalaciones e incluirnos dentro de su grupo de trabajo.

Debo también agradecer a mi familia, aunque ellos saben que soy una persona austera en palabras. Me han dado la energía, la ilusión, la ambición y sobre todo el tiempo, para poder llevar a cabo esta tesis. Desempeñar este proyecto sin su apoyo hubiese sido materialmente imposible. Muchísimas gracias.

Por último, a todos mis compañeros de profesión y amigos, que me han aportado ánimo, cariño e ideas, gracias.

2. Introducción

2.1 Infarto agudo de miocardio: conceptos actuales

La cardiopatía isquémica es una patología ampliamente extendida en la actualidad, con alta prevalencia y alta morbimortalidad. En nuestros días sigue siendo la principal causa de muerte y morbilidad en Europa, aunque la carga de la enfermedad varía sensiblemente de un país a otro. Entre 1993 y 2005, las tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en España oscilaron entre 135-210 nuevos casos anuales por cada 100.000 varones y entre 29-61 por cada 100.000 mujeres entre 25 y 74 años^{1,2}. Entre el año 2005 y 2013, esta incidencia se ha reducido muy ligeramente, y se espera que se mantenga a este nivel hasta el año 2020, con un aumento progresivo posterior en los siguientes 35-40 años, especialmente en pacientes añosos mayores de 75 años³.

El síndrome coronario agudo (SCA) puede manifestarse como angina inestable, en los casos de aparición de molestias torácicas con alta probabilidad pretest y sin elevación de biomarcadores, o bien como IAM cuando existe elevación de biomarcadores (generalmente troponina cardíaca (cTn)). El IAM, de forma fisiopatológica, representa la muerte de células cardíacas debido a isquemia prolongada, generalmente a partir de 20 minutos, pudiendo llegar a ser completa tras varias horas, entre 2 y 6, según varios factores, como la presencia de colaterales, el preconditionamiento previo, la intermitencia de la oclusión coronaria, y las características individuales, entre otros. La isquemia miocárdica se debe a un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, en la mayor parte de los casos debido a la oclusión de una o varias arterias coronarias por la rotura,

ulceración, disección, fisura o erosión de una placa en la luz de la arteria, lo cual conlleva una reacción inflamatoria y una activación plaquetaria que dan lugar a un menor flujo sanguíneo o a una embolia distal, con la consiguiente falta de aporte de oxígeno al miocardio subsidiario. Sin embargo, en un porcentaje de los pacientes, que llega en algunas series hasta en el 20% de los casos, no se evidencian obstrucciones angiográficas tras un IAM, como puede verse en situaciones de vasoespasmismo o disfunción endotelial⁴.

En 2007 se publicó la tercera definición universal de IAM, buscando un método de unificación para el diagnóstico de esta patología, tanto clínico como con objeto de uso en la inclusión de pacientes en ensayos clínicos, bien como complicación o como resultado de los mismos. Esta definición nos dice literalmente que *“el término IAM se debe utilizar cuando haya pruebas de necrosis miocárdica, en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda”*. Estaríamos hablando de una situación de IAM espontáneo (no relacionado con procedimientos previos) en caso de que exista una *“detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente cTn) con al menos un valor por encima del p99 del límite del rango superior y con al menos uno de los siguientes”*⁴:

- *Síntomas de isquemia*
- *Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo bloqueo completo de rama izquierda (BRIHH)*
- *Aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG)*
- *Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared*
- *Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia*

El IAM puede diferenciarse en con o sin elevación del segmento ST. Hablamos de IAM o síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST o SCACEST) en los casos en los que existe una elevación del punto J

en dos o mas derivaciones contiguas por encima de 0.1 mV (1mm en el ECG estándar a 10 mm = 1mV), pudiendo ser aplicado este criterio a todas las derivaciones excepto V2-3, en las que debe ser mayor de 0,2 mV en varones y mayor de 1,5 mV en mujeres. En caso de no existir esta elevación en el ST pero sí elevación en la determinación de biomarcadores, hablamos de IAM sin elevación del ST⁴.

La presentación como SCACEST se corresponde con la forma más severa y letal de la enfermedad. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes con IAM mueren en el medio pre hospitalario. De entre los que alcanzan el hospital, el 12 % fallecerá en los siguientes 28 días³. Por ello, su diagnóstico y enfoque terapéutico precoz son fundamentales para conseguir una adecuada reperusión miocárdica en el menor tiempo posible, condicionando así una menor morbilidad, a corto y a largo plazo.

Existen diferentes estrategias terapéuticas en el seno del IAM, cuya conveniencia se basa, entre otros criterios, en la morfología del ECG y en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas⁵. La estratificación pronóstica desde la atención inicial del paciente constituye un pilar esencial con respecto al establecimiento de una terapia adecuada y dentro de los límites de tiempo establecidos⁵.

Conocemos el valor de distintas escalas de riesgo en pacientes con SCACEST, entre las que se encuentran el *TIMI risk score*⁶ o la clase *Killip*⁷. Estas escalas se basan, en su mayor parte, en datos que se pueden obtener a pie de cama del paciente en una evaluación inicial, y ayudan a estratificar rápidamente los pacientes con infarto de miocardio. Se han desarrollado otras escalas más completas, como la escala GRACE⁸ pero su valor se traduce en un sistema de puntuación que puede resultar engorroso a la hora de tomar decisiones rápidas en el momento agudo y además requiere determinaciones de laboratorio que no pueden obtenerse de forma inmediata.

El análisis electrocardiográfico de los pacientes con IAM a su llegada al hospital es un método tanto diagnóstico como pronóstico de fácil evaluación y bajo coste. De su valoración, como veremos más adelante, podemos extraer varios parámetros que han mostrado diversa relación con el tamaño del IAM y el pronóstico del paciente y que pudieran derivar en una estratificación del riesgo más precisa^{9,10}.

2.2 El electrocardiograma en el infarto agudo de miocardio con ST elevado

El ECG de superficie no es más que la representación gráfica de los vectores de activación del corazón. Al conllevar el ventrículo izquierdo la mayor masa del global, es fundamentalmente su actividad la que se recoge de una forma más clara. Así, el ECG es el resultado de la suma de las corrientes de despolarización y repolarización del mismo, pudiendo ser delimitadas las áreas con patología en función de las derivaciones en las que se detectan estas incidencias.

Como se ha mencionado previamente, la isquemia miocárdica es el resultado del desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio, con la aterosclerosis como causa principal. Esto da lugar a una serie de alteraciones iónicas que se traducen en cambios en el potencial transmembrana de los cardiomiocitos, y que posteriormente darán lugar a cambios macroscópicos transitorios o definitivos en función de la duración de la isquemia.

De una forma muy resumida, en la nomenclatura electrocardiográfica clásica, cambios en la onda T del ECG indican isquemia, así como el descenso del segmento ST. El ascenso del ST obedecería a la existencia de un daño o lesión más importante. Cambios en la primera porción del QRS, especialmente la aparición de ondas Q, nos hablan de la existencia de isquemia irreversible o necrosis. En cualquier caso, la isquemia puede provocar cambios en todos los segmentos del ECG, desde la onda P a la onda U, de forma conjunta y evolutiva. Estos cambios van a depender de la intensidad de la isquemia, su duración y de la velocidad de perfusión. Van a influenciar su magnitud y la dirección los mismos la

arteria que se encuentre ocluida, la totalidad o no de la oclusión, la intermitencia de esta oclusión, la existencia de ramos colaterales, la enfermedad de otros vasos de forma concomitante o la existencia de escaras previas, entre otras razones^{11,12}.

Ya de una forma más descriptiva, tras la oclusión de una arteria coronaria, el primer dato que observamos en el ECG es una elevación de las ondas T, que se hacen altas, simétricas y picudas. Este patrón es el menos frecuente cuando se atiende a un paciente que acude a urgencias o emergencias por isquemia miocárdica, dada su fugacidad, puesto que si persiste el evento, la situación de hipoxia se extiende hasta el epicardio, haciéndose transmural. Electrofisiológicamente, lo que está ocurriendo es un retraso en la repolarización del subendocardio isquémico, que permanece con carga negativa, mientras que el subepicardio ya está repolarizado, con carga positiva. El vector de isquemia se mantiene desde el subendocardio al subepicardio, pero es más grande y prolongado en el tiempo. En el ECG, los electrodos están dispuestos en la parrilla costal, más cerca del epicardio, por lo que lo que veremos será un vector que se acerca, y por ello se elevará la onda T¹². Además, al alargarse la repolarización, el intervalo QT también es más largo, aunque este parámetro es difícil de valorar al no conocer el basal.

Posteriormente, si la isquemia progresa, se produce una elevación del segmento ST mayor o igual de 0,1 milivoltios (mV), signo de lesión subepicárdica transmural. En esta situación, la zona lesionada será la menos cargada negativamente, es decir, la relativamente más positiva. El vector de lesión que siempre va de negativo a positivo se dirigirá, por tanto, desde la zona "normal" a la zona lesionada. Pero en el caso que nos ocupa, la lesión sería transmural y homogénea, por lo que el vector se dirigiría hacia los electrodos exploradores, desde el interior de la cavidad hacia la pared torácica, atravesando toda la pared lesionada. Como resultado de la traducción eléctrica de este vector de lesión que se

acerca hacia el electrodo, se produce un ascenso del segmento ST en el ECG de superficie¹².

Esta elevación del segmento ST nos puede permitir, entre otras cosas, localizar el origen de la oclusión coronaria función de las derivaciones a las que afecte. Así mismo, en correlación con las imágenes de elevación del ST, podemos encontrar descensos especulares del ST en derivaciones opuestas, que nos pueden ayudar en este cometido. Por ejemplo, una oclusión de la arteria descendente anterior larga provocará una elevación del ST en las derivaciones de V1 a V4-6, con depresión del ST en cara inferior en caso de ser proximal, y con ascenso del mismo en dichas derivaciones en caso de ser distal. Otro ejemplo clásico sería la diferenciación de la oclusión de la arteria circunfleja o derecha en IAM inferiores. En este caso, junto con el ascenso del ST en cara inferior (II, III y AVF) si existe elevación en D I la arteria afectada sería la circunfleja, mientras que si está descendido en D I sería la coronaria derecha, de forma ordinaria.

En general, sólo posteriormente, y en función de la rapidez de la revascularización y de la implicación clínica de la arteria ocluida, es cuando se producirá la inversión de la onda T, la disminución en la magnitud de la onda R, llegando a la aparición ocasional de la onda Q como signo de ventana eléctrica del tejido necrosado. En este caso, debido a la pérdida de masa miocárdica, no se generan fuerzas eléctricas cargadas, por lo que se generaría un vector que se aleja de esa zona, lo cual, visto desde el electrodo de superficie, sería una onda negativa. La onda Q para ser indicativa de necrosis debe cumplir unas características de duración y profundidad determinadas, y su localización es útil para situar el daño miocárdico.

2.3 Grados de isquemia: definición de distorsión del QRS

A partir de la evolución en el tiempo que sufre el ECG en el curso de un IAM, según lo referido en el apartado anterior, se han definido los patrones electrocardiográficos como representación de los diferentes grados de isquemia miocárdica. La **isquemia grado 1** correspondería a la inicial aparición de ondas T altas y picudas (figura 1). Este patrón es difícil de ver dada su transitoriedad y rápida progresión hacia el siguiente, la elevación del segmento ST. Éste sería pues, el **grado 2 de isquemia miocárdica**, la elevación del ST de 2 o más milímetros (mm) en al menos dos derivaciones contiguas (figura 2). Pero incluso este último patrón podría agravarse aún más, correspondiendo a una isquemia más profunda.

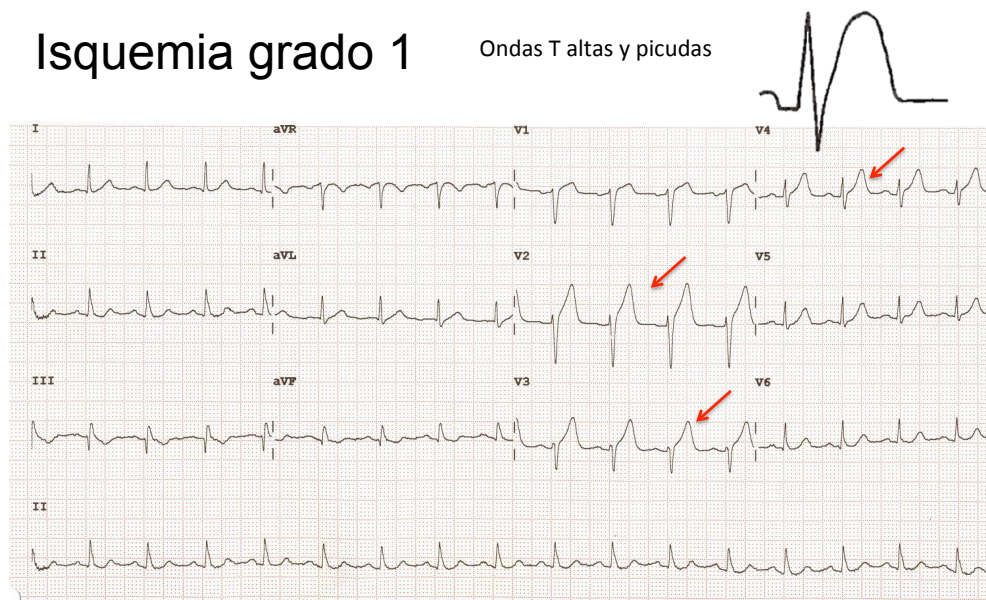


Figura 1. Isquemia grado 1. Ondas T altas y picudas en los primeros instantes del IAM. Ejemplo como caso el ECG inicial de nuestro paciente número 15.

Isquemia grado 2

Elevación del segmento ST mayor o igual de 2 mm

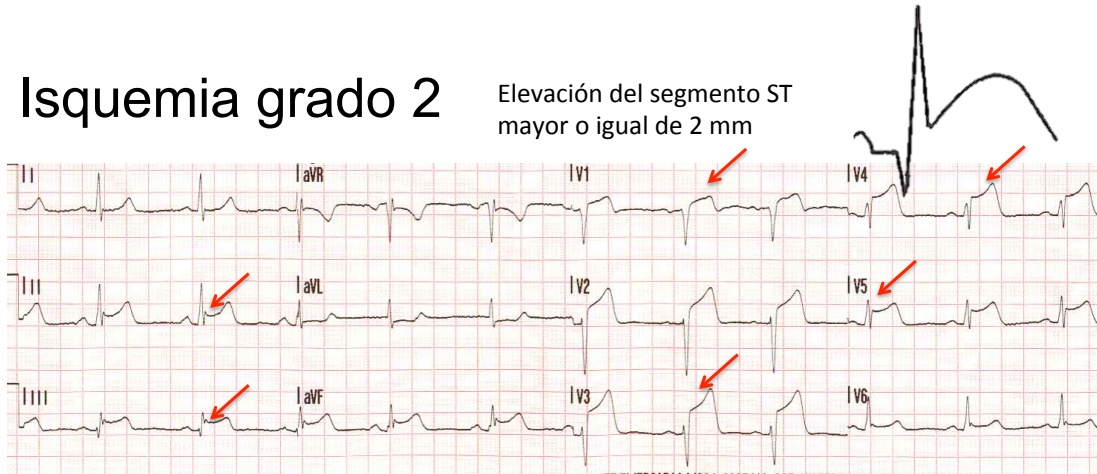


Figura 2. Isquemia grado 2. Elevación del segmento ST mayor de 2 mm en 2 o más derivaciones contiguas, en este caso, procedente de nuestro paciente número 135, de v1 a V5 y en D II, D III y aVF.

De esta forma, cuando existe un mayor grado de isquemia severa regional, puede llegar a verse afectada la porción final del QRS. Las fibras conductoras son, generalmente, más resistentes a la isquemia, y únicamente se afectan cuando ésta es muy importante^{13,14}. Por tanto, la activación eléctrica de la zona isquémica ocurre relativamente tarde. La falta de oxígeno provoca un enlentecimiento de la velocidad de conducción del potencial de acción, reflejándose en una mayor duración de la parte final del QRS en el ECG. Como resultado, esta porción del QRS en las derivaciones de la zona isquémica es menos opuesto a la dirección de despolarización inicial, lo cual queda representado por un punto J más elevado, debido a que aún se está produciendo la activación del resto de miocardio¹¹.

Así, la oclusión de una arteria coronaria se sigue de una reducción de la velocidad de conducción, con el consiguiente ensanchamiento del QRS. A resultas de ello, en las derivaciones en las que existe una R predominante (complejo qR), la amplitud de la onda R aumenta, es decir, se hace más ancha, y la porción final del QRS se dirige hacia ella, así como el segmento ST. Pero no solo el aumento de la amplitud de la onda R nos permite evaluar el grado de isquemia. En derivaciones con onda S terminal (complejo Rs, precordiales derechas V1-3) lo que se produciría sería la desaparición de la onda S^{15,16}. Todo esto se traduce en el concepto de

distorsión del QRS o isquemia grado 3 (IG3) y ha sido propuesto como predictor de un mayor grado de necrosis de forma independiente de otras características del ECG, como la magnitud del ascenso del ST^{10,11,15,16}.

La distorsión del QRS vendría definida, por tanto, por un enlentecimiento de la porción descendente de la onda R, de forma que el punto J queda elevado, con una relación entre la altura del punto J y el valor del punto máximo de la R superior a 0.5, o bien, por la pérdida de onda S en las derivaciones V1-V3 (figura 3 y 4).

Isquemia grado 3 Complejos qR

Ratio punto J/onda R
mayor o igual 0.5

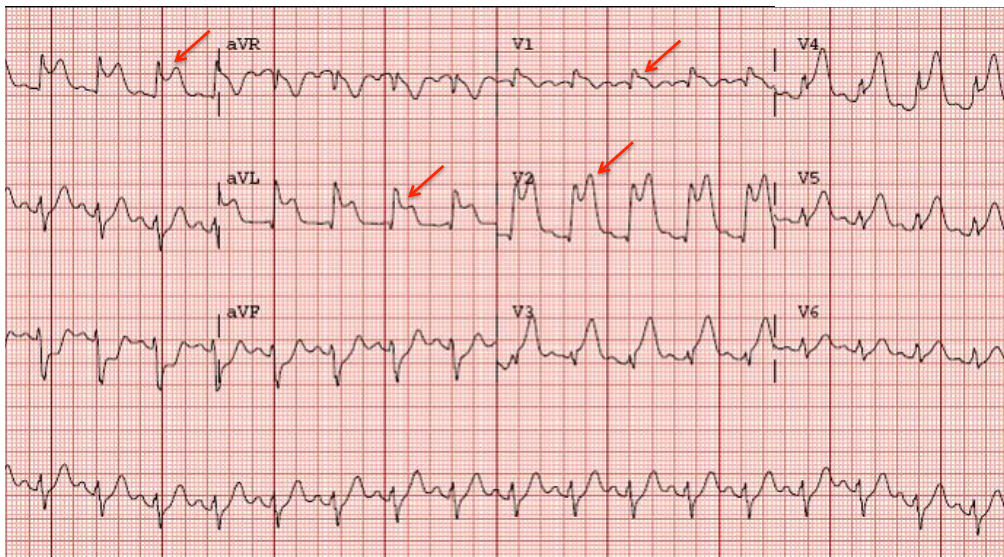
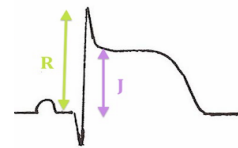


Figura 3. Isquemia grado 3. Elevación del segmento ST con distorsión de la porción terminal del QRS con ratio punto J/onda R mayor o igual de 0,5. Ejemplo de nuestro paciente número 46 en su ECG inicial en el que se cumple este criterio de distorsión en las derivaciones D I, aVL, V1 y 2.

Isquemia grado 3 Complejos Rs

Progresión hacia la
pérdida de la onda S

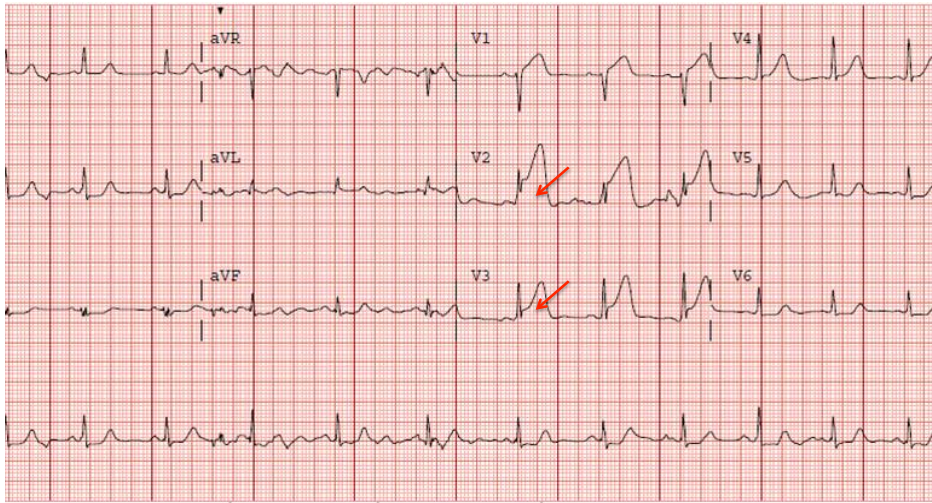
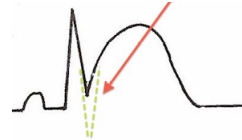


Figura 4. Isquemia grado 3. Elevación del segmento ST con distorsión de la porción terminal del QRS en el que aparece ausencia de ondas S en derivaciones V1-3. Ejemplo de nuestro paciente número 22 en su ECG preangioplastia, en el que se cumple este criterio de distorsión en las derivaciones V2 y 3.

El patrón de isquemia severa como prolongación del QRS y cambios en la amplitud de las ondas S y R fueron descritos en humanos por primera vez en 1989, por Barnhill et al¹⁷. En un estudio en el que evaluaron a pacientes en las primeras horas de un IAM, apreciaron como variaba tanto la amplitud de la onda R como la S, especialmente en precordiales derechas en los casos de IAM anterior (V1-3), donde decrecía la S y aumentaba su duración, haciendo que la porción final del QRS fuese menos negativa. Esto representaba a un vector de despolarización que se dirigía hacia la zona isquémica, provocando un retraso de esta parte final del complejo de entre 30 y 40 milisegundos (ms). Ya entonces se pensó que podría existir relación con la región miocárdica afectada. Estos cambios sólo habían sido apreciados en pacientes con angina de Prinzmetal, de forma transitoria¹⁸. Previamente a este trabajo únicamente se había descrito una prolongación en la duración del QRS, que había sido llamada bloqueo peri-infarto, y que creía deberse

a un bloqueo de algún fascículo del haz de Hiss, en la mayoría de las ocasiones no reversible^{19,20}.

Los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar este patrón fueron investigados previamente en animales, a partir de los años 50. En primer lugar tenemos este retraso en la conducción que ya se ha mencionado, lo cual hace cambiar la secuencia normal de despolarización ventricular en la zona afectada. El QRS es la representación de fuerzas opuestas en los vectores de activación de se cancelan entre sí, de manera que un retraso en la conducción producido por la isquemia hace exista un retraso en la despolarización del epicardio. Por ello se produce una menor oposición en la zona isquémica, por lo que la zona final del QRS es de mayor voltaje, terminando por encima de la línea isoeletrica²¹. En la zona del subendocardio existen numerosas pequeñas ondas de activación que llegan desde distintos puntos, por lo que todo el endocardio se activa de forma casi sincrónica. La cancelación de los múltiples frentes de onda que aparecen a este nivel hace que no den lugar a una onda R. Sin embargo, la conducción del estímulo a la zona subepicárdica llega a través de las uniones musculares, de forma más lenta y consecutiva, por ello, esta diferencia de tiempo entre la activación de una fibra y la inmediata anterior es la responsable de la génesis de las ondas R^{13,21}.

La liberación de grandes cantidades del potasio intracelular al espacio extracelular parece ser el responsable de este retraso en la conducción, tanto en las uniones entre fibras musculares, entre células nerviosas, así como en la interfaz Purkinje-músculo¹³. Esta respuesta es bifásica, con cantidades pequeñas la velocidad de conducción aumenta, sin embargo con cantidades grandes se retrasa, pudiendo llegar a bloquearse completamente la conducción. Mendez et al apreciaron como concentraciones de potasio de hasta 6 miliMoles (mM) aumentaban la velocidad de conducción del estímulo, cuando aumentaban entre 8 y 11 mM se producía un retraso manifiesto en éste, mientras que concentraciones por encima de 11 mM bloqueaban la transmisión de forma completa²². Con similar

efecto se pudo apreciar como la inyección de cloruro potásico en arterias coronarias sanas produce un ensanchamiento del QRS y un aumento en la altura de la onda R en las derivaciones que dependen de dicha arteria²³.

Un segundo mecanismo se debe a cambios en las vías de despolarización cardiaca. El estímulo nervioso generalmente llega a los miocitos de forma más rápida a través de las fibras de Purkinje que por las uniones entre células musculares, lo que hace que ésta sea tangencial o con un mínimo ángulo (5-10°) en función de la anatomía de la desviación de las mismas^{13,21}.

Pero en caso de isquemia severa, la despolarización desde el endocardio al epicardio, pasa de ser tangencial, a una dirección más radial, lo cual produce un aumento en la amplitud, y por tanto en la duración, del QRS. El frente de onda, al entrar en la zona isquémica cambiaría su velocidad de conducción, haciéndose más lenta en el tejido isquémico, se vería refractado, cambiando su ángulo según la ley de Snell^{13,21}. Así, pequeños cambios en la secuencia de activación que afectasen al subepicardio modificarían toda la secuencia de conducción a través de las fibras de Purkinje, con una importante repercusión en la altura de la onda R¹⁴.

La incidencia descrita de distorsión del QRS oscila entre un 19 y un 53% de los pacientes con SCACEST^{15,16}. La variabilidad de esta incidencia puede corresponderse con las diferentes formas de medida que tenían lugar en los primeros años de su aplicación, y que posteriormente se ha resuelto de forma favorable debido a una mejor descripción de los criterios. Su aparición se ha visto que tiene relación con la existencia de angina previa, presencia colaterales o preconditionamiento, con la duración desde el inicio del episodio isquémico y con distintos factores de riesgo generales y cardiovasculares. Se ha propuesto como un factor predictor de mal pronóstico evaluado en distintos escenarios, implicando un grado de isquemia más avanzado, aunque es poco utilizado en la práctica clínica habitual^{10,13, 15,16}.

La presencia en el ECG de distorsión en la porción final del QRS se puede definir de una forma rápida a pie de cama, sin necesidad de recurrir nada más que al ECG convencional de 12 derivaciones. Su existencia nos aportaría una información adicional complementaria a otros criterios asumidos de gravedad y extensión del IAM, como número de derivaciones con ST elevado, o magnitud de la elevación del ST²⁴, y puede ayudar a estratificar mejor a los pacientes con IAM. Existen estudios que han demostrado una relación entre la magnitud del desplazamiento del segmento ST y el tamaño del infarto de miocardio^{24,25}. Sin embargo, la medición del desplazamiento del ST tiene muchas limitaciones. Depende, entre otros factores, de la localización de la oclusión coronaria. Por ejemplo, la afectación de una coronaria derecha proximal a la arteria del ventrículo derecho conllevaría una pseudonormalización del descenso del ST en V1-3 que enmascara el resultado²⁶. Por otro lado, la magnitud de la elevación del segmento ST no solo está influenciada por la extensión y severidad de la isquemia, si no también por aspectos morfológicos del propio tórax del paciente y por la conductividad de la piel²⁶. Por ello, parece que estos criterios electrocardiográficos por sí mismos no son suficientes para hacernos tomar una decisión con respecto a la opción terapéutica más adecuada para un paciente. Una cuestión a evaluar es si la presencia de los criterios de distorsión aporta información independiente de la magnitud de la elevación del ST.

Para reducir las limitaciones prácticas de los criterios de los grados de isquemia y unificar la medición, en 2004 Billgren, Birnbaum y colaboradores publicaron una revisión de los mismos. Esta revisión obtuvo una concordancia en su aplicación entre observadores del 94%, con un coeficiente kappa de 0,89²⁷. Su adecuada aplicación facilita la estratificación de riesgo, lo cual es fundamental a la hora de establecer la actitud terapéutica con balance riesgo-beneficio más adecuado, en el momento agudo de la presentación de los síntomas. Así, finalmente, se establecieron las siguientes directrices:

A. Considerar únicamente trazados electrocardiográficos:

- Sin bloqueo de rama
- Sin hipertrofia ventricular izquierda
- Sin preexcitación
- Sin estimulación ventricular o ritmo ventricular

B. Considerar únicamente derivaciones con:

- Amplitud pico-pico en el QRS mayor o igual a 0,4 mV
- Elevación del ST mayor de 0,1 mV y ondas T totalmente positivas

C. Considerar sólo latidos con QRS con morfología supraventricular

D. Medir tomando como referencia el segmento PR, y si hay una aparente infradesnivelación del mismo, cambiar la referencia como línea de base al segmento TP.

E. Asignar los grados 1, 2, 3 de isquemia a todas las derivaciones. En las derivaciones en las que el final de la onda R es difícil de establecer, usar una derivación adyacente con un complejo QRS bien definido como referencia para la duración del mismo.

Para derivaciones I, II, III, aVL, aVF, V4, 5 y 6:

1. Derivaciones con morfología qR:

- a. Grado 1: ondas T altas y picudas, sin elevación del ST.
- b. Grado 2: ondas T positivas, ratio punto J/onda R < 0.5.
- c. Grado 3: ondas T positivas, ratio punto J/onda R \geq 0.5.

2. Derivaciones con configuración RS o RSR': si hay onda S terminal, sería asignado al grado 2 de isquemia. La IG3 siempre precisa que no exista onda S terminal, es decir, que el punto J parta de la porción descendente de la R.

3. Derivaciones V4 y V5 en presencia de desviación izquierda:

- a. Si hay onda S en V5, y V4 presenta elevación del ST sin onda S, asumimos que estaba presente previamente y la ha perdido, por lo que es asignado al grado 3.
- b. Si existe onda S en V6, tomamos la misma consideración con respecto a V5 que en el caso anterior.

Para derivaciones V1, 2 y 3 (sin tener en cuenta la configuración del QRS):

1. Grado 1: ondas T altas y picudas, sin elevación del ST.
2. Grado 2: ondas T positivas, elevación del ST con una onda S que baja de la línea isoelectrica.
3. Grado 3: ondas T positivas, elevación del ST con una onda S que NO baja de la línea isoelectrica.

2.4 Trabajos previos: Distorsión del QRS como factor pronóstico

Previamente al establecimiento del concepto de distorsión, como ya se ha detallado, en 1989, Barnhill habló del patrón de isquemia severa como prolongación del QRS y cambios en la amplitud de las ondas S y R, y planteó una posible relación con la localización y tamaño del IAM¹⁷. Pero fue *Birnbaum*, a principios de 1993, quien intentó correlacionar los distintos patrones electrocardiográficos que podían aparecer en la presentación inicial del IAM anterior y la mortalidad intrahospitalaria²⁸. Diseñó un estudio en el que incluyó a 147 pacientes recogidos de forma prospectiva, en la fase eléctricamente inicial de un primer IAM anterior, antes de la negativización de la onda T, y los dividió estableciendo los 3 grados de isquemia, definiendo el tipo 3 como se ha especificado previamente¹⁵. Este autor encontró una mortalidad intrahospitalaria mucho mayor asociada a este tipo de patrón frente al patrón de isquemia grado 1 (29% frente al 0%, con una $p < 0.001$). Al analizar por correlación estadística la asociación con la mortalidad, el patrón electrocardiográfico obtuvo la máxima asociación de las variables evaluadas (Coeficiente de correlación= 0.38; $p < 0.001$), entre las que se encontraban la edad, el sexo o la aplicación de fibrinólisis como tratamiento inicial de revascularización, con las que también se encontró asociación, aunque de menor magnitud. Sin embargo, no encontró correlación entre la clase Killip o el número de derivaciones con elevación del segmento ST y la mortalidad.

En agosto de ese mismo año, otro autor, Wimalaratna, publicó una asociación entre un patrón electrocardiográfico que él denominó “tombstoning” del segmento ST, estableciendo dos patrones, A y B, incluyendo en el patrón A

pacientes con elevación del ST junto con pacientes con distorsión en el ST, y en el grupo B (lo que él llama “tombstoning”) pacientes con un grado diferente de evolución de isquemia grado 2 (presencia de onda S en derivaciones con configuración rS)²⁹. Los resultados fueron distintos de los obtenidos por Birnbaum, lo cual él mismo critica en la misma revista meses más tarde³⁰.

Posteriormente, en 1995, publica otro trabajo en el que recoge a 101 pacientes consecutivos con un primer IAM, y estudia la re-elevación del ST precoz (menos de 24 horas) o tardía (más de 24 horas), así como la existencia o no de distorsión. Apreció que en el 25% de los pacientes existía distorsión en el ECG inicial, sin embargo, con respecto a las re-elevaciones, el patrón de distorsión era más frecuente en los casos en los que ésta era precoz (72%) frente a la re-elevación tardía (sólo se apreciaba en el 15%). Se valoró la influencia de la trombolisis sobre la re-elevación total, siendo más frecuente la elevación precoz en el grupo de pacientes fibrinolizados, no así en los casos de re-elevación tardía. Sin embargo no se valoró esta asociación en relación con el patrón de distorsión³¹.

Un año más tarde, hizo un análisis retrospectivo de datos procedentes del estudio GUSTO I (Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries)¹⁰, con 2603 pacientes con IAM, en el que 1371 pacientes presentaban distorsión en su ECG inicial. Estos pacientes eran con más frecuencia mayores, y tenían IAM de mayor tamaño atendiendo, según describen, a la elevación de biomarcadores (creatinfosfoquinasa (CPK)), a la clase Killip y al número total de derivaciones con elevación del ST. La mortalidad fue mayor en el grupo con distorsión tras el análisis por regresión logística, con una OR de 1.78 (IC 95%, 1.19-2.68). Si sólo atendemos a IAM de localización anterior, la mortalidad en caso de distorsión es aún mayor (OR 2.33 IC 95% 1.36-3.98). Pero esta mortalidad sólo afectaba a los pacientes que recibían terapia trombolítica pasadas dos horas tras el inicio de la clínica, no existiendo diferencias significativas si la revascularización era en las primeras dos horas¹⁰. Sobre esta misma muestra de

pacientes se analizaría más adelante el riesgo de reIAM precoz tras fibrinólisis, y resultó ser mayor en los pacientes con distorsión en el ECG inicial (OR 1.86, IC 95% 1.2-2.87)³².

Posteriormente, siguiendo en 1996, a partir de los datos procedentes del estudio TIMI-4, evaluó a 378 pacientes, de los cuales un 22% presentaban distorsión en el ECG. Estos pacientes eran con más frecuencia mayores, y con IAM de localización anterior. El tamaño del IAM fue mayor en el grupo con distorsión medido mediante SPECT con tecnecio sestaMIBI (incluyendo en el análisis todas las localizaciones de IAM). En los pacientes con IAM anterior, además de esto también se apreció una mayor elevación de CPK. La mortalidad a un año fue mayor en el grupo de IAM anterior con distorsión en el ECG (11% VS 6%, $p=0.09$)¹⁶.

Iniciando la época de la angioplastia primaria, Mager, del mismo grupo de Birnbaum, publica en el año 1998 un estudio en el cual estudia a pacientes con IAM anterior que van a angioplastia (APTC) primaria simple. En ellos se ve como en el grupo con distorsión en el ECG existe con mayor frecuencia el fenómeno de no-reflow (84% Vs 52%, $p<0.05$), menor resolución del ST (84% Vs 33%, $p<0.005$) y una mayor mortalidad intrahospitalaria a pesar de una APTC primaria exitosa (19% Vs 0%, $p<0.05$)³³.

El siguiente año, Birnbaum publica un estudio con 267 pacientes con IAM anterior, de los cuales el 32% fueron revascularizados mediante fibrinólisis. Midió la suma de la elevación total del ST, el número de derivaciones con elevación en el ST y la existencia de distorsión en la fase inicial del IAM. Predijo el tamaño final del IAM según el score Selvester simplificado, con 32 variables electrocardiográficas, y vio que eran predictores de un mayor IAM el número de derivaciones, la existencia de distorsión y la falta de trombolisis³⁴. Sin embargo actualmente el Score selvester está en desuso por su baja especificidad y por lo engorroso del procedimiento.

En 2002, con datos del estudio AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine), evaluaron el área en riesgo y el tamaño del IAM en un grupo de 49

pacientes, una semana tras recibir terapia de revascularización urgente mediante fibrinólisis, y analizaron el efecto que tenía el tratamiento con adenosina. Midieron el tamaño del IAM mediante tecnecio⁹⁹ sestamibi. En este trabajo apreciaron que los pacientes con isquemia grado 3 tenían un mayor índice de IAM (que definieron como tamaño del IAM/ área en riesgo * 100) ($p=0.01$), con mayor respuesta a adenosina y una progresión más rápida del daño³⁵.

Este grupo prosigue con sus investigaciones en este campo y usando el SPECT con tecnecio para la medición del tamaño del IAM y publica un nuevo estudio en 2005, en pacientes con APTC primaria. Se trata de un trabajo importante, puesto que introduce un concepto no valorado previamente y del que no hemos encontrado otros datos en la bibliografía que es el de isquemia grado 2,5. La isquemia grado 2,5 consiste en la cumplimentación de criterios de distorsión en una única derivación del ECG del paciente con IAM. En el estudio se mide el tamaño de necrosis o de IAM a los 5-7 días post-IAM (pre-alta), el área en riesgo (mediante una inyección del trazador de forma previa a la APTC), y el miocardio salvado, calculado mediante la siguiente fórmula: $(\text{área en riesgo} - \text{tamaño del IAM}) / \text{área en riesgo} * 100$. Se incluyeron 69 pacientes 16 de ellos en el grupo de IG 2,5 y 15 en el grupo de IG 3. El área en riesgo y el tamaño de IAM no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos, sin embargo, el miocardio salvado fue significativamente menor en los pacientes con IG3, apreciando además que el grado de afectación estaba en relación con el tiempo de retraso en el tratamiento ($p=0.022$), relación no encontrada en los otros grupos³⁶.

Buber, también en relación con este grupo, publica en este mismo año que la existencia de distorsión en el ECG predice una peor resolución de la elevación del ST tras trombolisis (OR 6.77, IC 95% 3.27-13.95)³⁷.

A partir de entonces, todos los estudios que desarrollan se realizan con APTC primaria como tratamiento de revascularización. En un subestudio del DANAMY-2 (Danish trial in Acute Myocardial Infarction-2), publicado en 2006, se

incluyeron a un 86% de los 1572 pacientes iniciales con síntomas de IAM de entre 30 minutos y 12 horas de evolución, randomizados a recibir tratamiento con trombolisis o APTC 1ª. Se evaluaron las diferencias en cuanto a eventos en función del grado de isquemia que los pacientes presentaban en el ECG inicial. Se definió como terapia precoz si se aplicaba en las primeras 3 horas. El trabajo demuestra que la mortalidad a 30 días en los pacientes con IG3 es mayor independientemente de cual sea la estrategia terapéutica elegida, con respecto a los pacientes con isquemia grado 2. La mortalidad en general mostró una tendencia a ser mayor en el grupo asignado a trombolisis, pero si hablamos del grupo de IG3 de presentación precoz, en las primeras 3 horas, la APTC 1ª mostró una reducción de la mortalidad de un 5.5%. Con respecto al otro objetivo evaluado, la tasa de reinfarto a los 30 días, no fue diferente en función del grado de isquemia en global. Sin embargo, en presencia de distorsión del QRS, si se observó una mayor tasa de relIAM en los pacientes tratados con trombolisis frente a APTC 1ª. La IG3 fue un predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariado (OR 1.91, IC 95% 1.06-3.44, $p = 0.031$). No se encontraron diferencias con respecto al sumatorio de la elevación del ST o a su elevación máxima³⁸.

McGehee et al, en 2007, ven de nuevo que la IG3 aparece con más prevalencia en IAM anteriores y en pacientes mayores. Estos pacientes tienen una estancia hospitalaria más prolongada y mayor pico de CPK. No se encontró relación con la mortalidad a corto plazo. La resolución del ascenso del ST tras la revascularización (parámetro utilizado como subrogado de reperusión) fue menor en los pacientes con distorsión (35% vs 75% [$p < .00001$])³⁹. En la misma línea y en ese año, Wolak et al también habla de resolución incompleta del ST en pacientes con IG3 tras APTC primaria (29% de resolución frente al 59% de los casos en IG2, $p = 0.004$)⁴⁰.

Postma et al, en 2011, evaluaron los factores clínicos que se relacionaban con la aparición de IG3 en 1308 pacientes procedentes del estudio ON-TIME 2

(Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty), que iban a APTC primaria. Ellos encontraron como predictores de IG3: la edad, la diabetes mellitus, sexo masculino, una puntuación TIMI mayor de 3, una clase Killip mayor de 1, la localización anterior del IAM, y la enfermedad de tres vasos. Estos pacientes tuvieron un tamaño de IAM mayor, en función de la liberación de los biomarcadores, mayor mortalidad a corto y largo plazo y un mayor número de eventos cardíacos. Tras el análisis multivariado, la distorsión del QRS resultó un predictor independiente de falta de resolución del ST tras la revascularización, así como de mortalidad a 30 días⁴¹.

El último estudio publicado por el grupo de Birnbaum en relación con la distorsión en el QRS data del año 2014. En él se mide mediante SPECT a 30 días la influencia en el tamaño del IAM y el miocardio salvado de la existencia de IG3, pudiendo apreciar como ambos eran mayores de forma significativa en los pacientes con distorsión⁴².

Pero existen otros autores no relacionados directamente con Birnbaum que también han investigado este tema. De forma relativamente reciente, aunque sin mencionar el término distorsión del QRS, en un metaanálisis de 2006, se evaluó la asociación entre distintos parámetros electrocardiográficos y diferentes variables clínicas, entre ellas la mortalidad a corto y largo plazo (punto de corte de 6 meses tras el IAM). La prolongación en el QRS (sin bloqueo de rama) y la mayor elevación del ST fueron predictores de mortalidad, aunque no de forma independiente. En los casos en los que estas variables se daban de forma conjunta, especialmente si el ascenso era mayor de 2 mm y si no había resolución del mismo tras la revascularización, la asociación se hacía más intensa⁴³.

En relación con el fallo en la reperusión, tomando como medida la falta de resolución del ascenso del ST tras la revascularización, ya se han mencionado estudios que muestran una asociación con la IG3^{33,36,39,40}. En la misma línea y en la era de la APTC primaria, en un trabajo de Ra Park et al, con 101 pacientes, valoró

los factores predictores de falta de resolución del ST. Observó que la localización anterior del IAM (OR 3.39, IC 95% 1.46-10.57 $p=0.007$), la hipertensión arterial (OR 3.03, IC 95% 1.13-8.15, $p=0.027$) y la distorsión en el ECG de ingreso (OR 3.87, IC 95% 1.31-11.41, $p=0.014$) eran predictores independientes de falta de resolución del ST, siendo el factor más importante, como era de esperar, el grado TIMI 2 o menor (OR 12.12, IC 95% 1.23-119.35, $p=0.032$)⁴⁴.

La presencia de distorsión se ha puesto en relación con enfermedad de un solo vaso, representando a pacientes con enfermedad menos difusa y con menor protección frente a la isquemia, como describió McGehee en su trabajo³⁹. Tamura et al también han sugerido que el preconditionamiento puede disminuir la incidencia de IG3 en el ECG inicial⁴⁵. Estos pacientes tienen menor incidencia de angina preinfarto (52% de angina previa en grado 2 frente al 26% en el grado 3) y en ellos la progresión de isquemia reversible a irreversible sería más rápida. Ha sido ensayado en modelos caninos, el efecto que podría tener el preconditionamiento isquémico con la prolongación del QRS, mostrando resultados concordantes con respecto a los encontrados en los estudios observacionales humanos, por lo que parece un marcador importante del grado de protección miocárdica durante el infarto⁴⁶.

Existen otros datos publicados que implican un peor pronóstico en relación con factores ecocardiográficos, como en el estudio de Bigi et al en 2005, con 200 pacientes que presentaban IAM anterior extenso. Sus datos mostraron que la IG3 era un predictor independiente de falta de recuperación de la función del ventrículo izquierdo (VI) (medido como aumento mayor de un 10% con respecto a la fase aguda) y de remodelado de VI (aumento en el volumen telediastólico mayor del 15%), a 6 meses, siendo de entre las variables electrocardiográficas, el predictor más fuerte de una pobre recuperación⁴⁷. También se encontraron resultados similares en un trabajo de 2009 de Nakamura et al en el que tanto los volúmenes telediastólicos como telesistólicos fueron mayores, con una menor fracción de

eyección, en pacientes con distorsión, a pesar de una revascularización completa tras APTC primaria consiguiendo un TIMI 3⁴⁸. Otros trabajos han establecido relación pronóstica en relación con el tamaño del IAM, usando distintas técnicas, lo cual será comentado en su apartado correspondiente.

Con estos datos podemos apreciar como a lo largo de los años, parece que los resultados publicados nos indican que la presencia de distorsión en el QRS debe estar relacionada con un peor pronóstico, mayor daño miocárdico, una peor red de colaterales, y un mayor beneficio obtenido con un tratamiento más agresivo y precoz. Sin embargo, debido precisamente a esta evolución temporal, muchos de estos trabajos provienen de estudios con métodos de medida del grado de isquemia menos establecidos, cuantificación de daño miocárdico menos precisa, tanto en lo que respecta a los biomarcadores como en las técnicas de imagen, tiempos de revascularización más largos y, en general, en la mayoría de ellos con la fibrinólisis como la primera opción terapéutica, sobre la APTC primaria. Por ello sería de gran interés trasladar el conocimiento previo adquirido a la actualidad, con los enfermos reales de nuestro medio, con la tecnología actual y las opciones terapéuticas avaladas por las guías de práctica clínica vigentes, aplicadas a nuestro contexto clínico.

2.5 Experiencia en nuestro grupo

Nuestro grupo clínico se ha centrado en el estudio de este parámetro electrocardiográfico desde hace años⁴⁹⁻⁵². En 1995 analizamos a un grupo de 205 pacientes consecutivos con un primer IAM de cualquier localización en las primeras 12 horas de la sintomatología. Se distinguió entre los tres grados de isquemia que presentaban al ingreso, descritos por Birnbaum 2 años antes²⁸. La existencia de un patrón electrocardiográfico de distorsión grado 3 en el QRS se relacionó de forma significativa con un peor pronóstico en términos de mortalidad (13% en pacientes con isquemia grado 2 frente al 30.8% en pacientes con IG3, en IAM anteriores, del 1.4 al 24% en IAM inferiores)⁴⁹. Estos enfermos tenían además una peor clase Killip al ingreso, mayor elevación de enzimas de miocitolisis, mayor incidencia de edema agudo de pulmón y de bloqueo auriculoventricular (BAV) de tercer grado. La significación estadística en este estudio desapareció al ajustar el modelo a la variable “sumatorio de la elevación del segmento ST”.

Posteriormente, en un análisis de 347 pacientes con SCACEST que fueron a estrategia de reperfusión percutánea en las primeras 12 horas del inicio de la clínica, se describió una asociación de este patrón electrocardiográfico y la existencia de una peor red de colaterales, con una ausencia de las mismas más frecuente en el grupo de distorsión del QRS (35% vs 20%) y una circulación colateral grado 3 de Rentropía presente en el 6% de los pacientes sin distorsión frente a ningún caso de los pacientes con distorsión (figura 5). También se encontró la asociación con una mayor frecuencia de fenómeno no-flow tras revascularización (14% Vs 6.4%) y una peor perfusión miocárdica (58% Vs 76%) que en pacientes en

los que no se apreció esta alteración. Todo ello condicionó un peor pronóstico a pesar de una tasa similar de revascularizaciones exitosas, con mayor incidencia de arritmias malignas, bloqueo AV de tercer grado y shock cardiogénico. El objetivo combinado de muerte, reinfarto o shock cardiogénico fue mayor en presencia de distorsión, con una odds ratio ajustada del 1.663 (IC 0.661-4.179, $p=0.279$)⁵⁰.

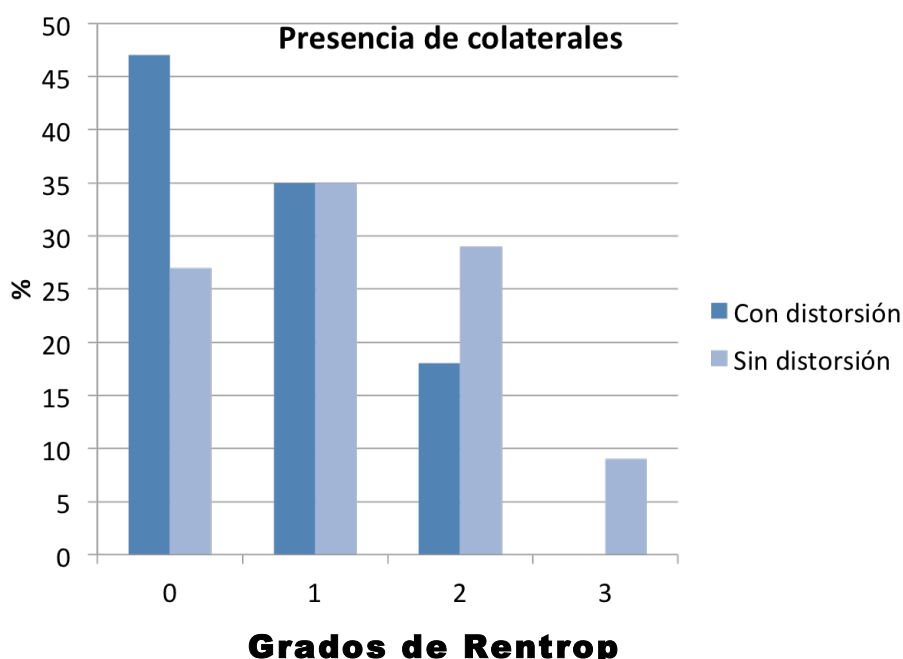


Figura 5. Diferencias con respecto a la existencia de una red de colaterales en función del patrón QRS. Adaptado de *García-Rubira JC, Núñez-Gil I, García-Borbolla R, et al. Distortion of the terminal portion of the QRS is associated with poor collateral flow before and poor myocardial perfusion after percutaneous revascularization for myocardial infarction. Coronary Artery Disease 2008; 19:389–393.* En el grupo con distorsión podemos apreciar como la rentropía es significativamente menor, sin llegar en ningún caso al grado 3.

También ha sido demostrada una mayor incidencia de shock cardiogénico en pacientes con IG3, a pesar de la realización de técnicas de reperfusión precoces⁵¹. La distorsión en el ECG fue un predictor independiente de la aparición del shock en una muestra de 508 enfermos consecutivos que ingresaban en la unidad coronaria con IAM, en los que no estaban en Killip IV en la valoración inicial. Otros predictores independientes fueron la presencia de una clase Killip avanzada al ingreso o un peor flujo TIMI tras revascularización, pero fue la distorsión del QRS la variable que obtuvo una odds ratio más importante (OR 3.17, IC 1.44-6.96, $p=0.004$).

Otro punto analizado ha sido la aparición de este patrón en pacientes añosos, mayores de 75 años, que constituyen *a priori* un grupo de riesgo con peor pronóstico. En un estudio prospectivo se reclutaron 634 pacientes con SCACEST, de los cuales 128 fueron mayores de 75 años⁵². La aparición de distorsión en el QRS fue más frecuente en este grupo de enfermos mayores (30% Vs 20%, $p = 0.023$) (incidencia global del 22%). El curso clínico de los pacientes con distorsión fue peor, con una mayor incidencia de bloqueo AV de tercer grado, shock cardiogénico y muerte intrahospitalaria. Así mismo, en el grupo de enfermos añosos, la diferencia de mortalidad junto con el endpoint combinado (muerte, shock o reinfarto) fue mayor en perjuicio del grupo con IG3 (figura 6). Tras un análisis multivariado, la edad mayor de 75 años resultó como predictor independiente de distorsión del QRS.

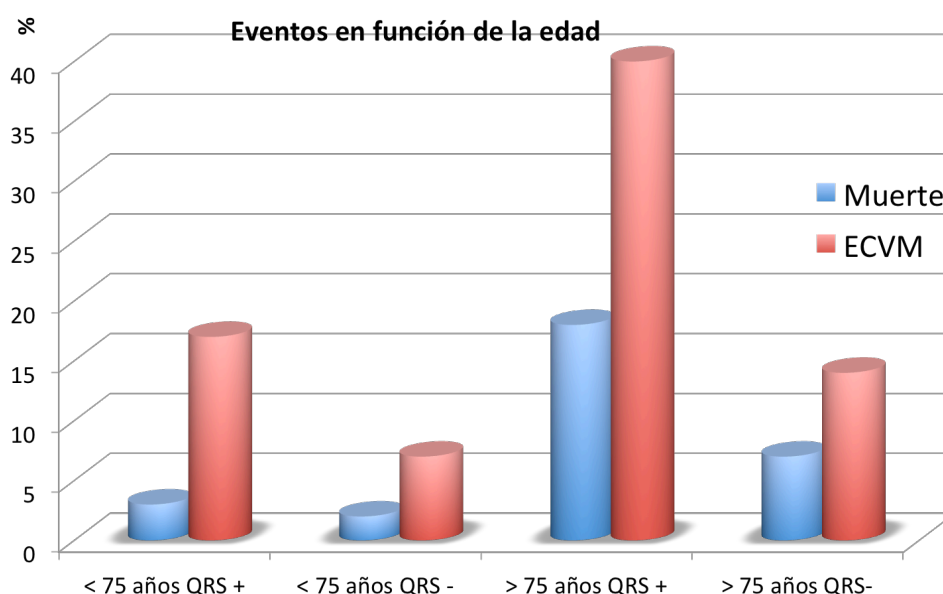


Figura 6. Diferencia de eventos en función de la edad y de la presencia de distorsión en el QRS. Adaptado de García-Rubira JC, Núñez-Gil I, García-Borbolla R, et al. *Distortion of the QRS in elderly patients with myocardial infarction. Cardiol J* 2009; 16(5):418-25. ECVM: eventos cardiovasculares mayores. QRS +, distorsión; QRS-, ausencia de distorsión.

2.6 Exploración del miocardio dañado y cuantificación del tamaño del IAM: técnicas previas

De las referencias anteriores parece desprenderse que los pacientes con distorsión de la parte final del QRS tienen IAM de mayor tamaño. A lo largo de los años, la evolución técnica ha hecho que distintos parámetros sean usados como subrogados para establecer el tamaño del infarto, con sus ventajas y sus inconvenientes, hasta llegar a los conceptos actuales de cuantificación del área miocárdica en riesgo, el tamaño final del IAM y el miocardio salvado.

Si excluimos subrogados clínicos, como pudiera ser la clase Killip, y nos centramos en técnicas diagnósticas, fueron los biomarcadores los primeros en ser utilizados con este fin. Ya se ha comentado como Birnbaum usó el valor de la CPK en el análisis de los pacientes del estudio TIMI-4 como determinante del tamaño del IAM, mostrando mayor elevación en IAM anteriores en pacientes con IG3¹⁶, así como en los datos procedentes del estudio GUSTO²⁵. La asociación encontrada por Postma et al en 2011 (entre otros) habla así mismo en este sentido, incluyendo IAM con distintas localizaciones⁴¹. La relación entre la liberación de biomarcadores, en concreto la CPK, y el tamaño del IAM se lleva investigando y conociendo desde los años 70, con estudios en perros en los que se establecía que una mayor liberación de biomarcadores está en relación con un mayor grado de daño miocárdico y necrosis y, en paralelo, con un mayor tamaño del IAM⁵³.

También se ha analizado el valor de las troponinas y del NT-proBNP, con una correlación significativa para la estimación del tamaño del IAM, si bien con una precisión que dista de ser la ideal. Omura et al están entre los pioneros en las publicaciones en este sentido, en 1993, usando SPECT para la validación de la

técnica⁵⁴, establecieron relación entre la liberación de troponina T y el tamaño del IAM. Aunque en la mayoría de los estudios con estos biomarcadores, al ser relativamente recientes, la validación se realizó frente al tamaño del IAM por resonancia magnética (RM)⁵⁵⁻⁵⁹. Hallen et al obtuvieron un coeficiente de correlación de Pearson con respecto a la relación entre la liberación de troponina I y el tamaño del IAM a los 7 días de 0,66 y a los 4 meses de 0,63⁵⁶. También, se ha demostrado una relación entre la liberación de NT-proBNP de forma subaguda, a los 3 días tras un IAM, con un mayor tamaño de IAM y una menor fracción de eyección (FE), medida por RM, estableciendo una menor recuperación funcional si su valor se encontraba por encima de 1115 pg/ml como punto de corte⁵⁹. A día de hoy no hemos encontrado trabajos en la literatura que relacionen estos últimos biomarcadores con el grado de isquemia miocárdica.

La ecocardiografía ha sido durante muchos años, de forma independiente a la existencia o no de distorsión en el ECG, la técnica más empleada en la descripción del infarto y de cuantificar su magnitud, debido a su gran disponibilidad y rapidez de ejecución⁶⁰⁻⁶⁵. Desde los años 80, la estimación de las alteraciones contráctiles tanto por eco 2D como por ecografía con contraste se han usado para estimar tanto el área de miocardio en riesgo como el miocardio necrosado, y por tanto el tamaño del IAM. Un ejemplo de ello, tal y como se ha mencionado en apartados anteriores, ha sido la asociación entre la presencia de distorsión del QRS en el ECG inicial de los pacientes con IAM y una menor recuperación de la FE, acompañada de una mayor dilatación del ventrículo izquierdo (VI), evaluados mediante ecocardiografía a los 6 meses del evento (figura 6)⁴⁷. Esta relación no fue encontrada por los investigadores al alta hospitalaria. La menor recuperación de la FE en relación con la existencia de IG3, junto con mayores volúmenes ventriculares, a pesar de una APTC exitosa en los pacientes con distorsión ya ha sido comentada previamente⁴⁸.

La ecocardiografía es una técnica rápida, cómoda, segura y que se puede

realizar a la cabecera de la cama del paciente y tantas veces como se estime necesario, sin implicar riesgos para el mismo. Si bien, su precisión en relación con sus competidoras actuales, así como la subjetividad de su evaluación, hacen que, disten mucho de ser las ideales y que, con el objetivo que pretendemos en este estudio, sea un método con muchas limitaciones.

Con la pretensión de suplir estas limitaciones de la ecocardiografía, han sido desarrolladas nuevas aplicaciones basadas en la ultrasonografía, que también han sido aplicadas al estudio de la cardiopatía isquémica, como son la ecografía en 3 dimensiones, el doppler tisular y el *Speckle-Tracking*. La medición de las alteraciones en la contractilidad y el miocardio necrosado han sido una de sus principales aplicaciones clínicas. Han demostrado una relación entre el grado de disfunción en fases iniciales del IAM y la presencia de necrosis, medido con Speckle tanto global como regional⁶⁵, y, aunque los resultados no son constantes, la precisión de la medición parece ser aceptable en relación con la técnica que actualmente se considera el “*gold estandard*”, la RM, especialmente en lo que respecta a la aplicación del *Strain Rate*⁶⁶. A través de estas modalidades de ecocardiografía, estaríamos midiendo la deformación miocárdica en relación con el tiempo. La deformación miocárdica puede ir en dos sentidos, puede producirse un acortamiento de las fibras, lo que sería una deformación negativa, o bien una elongación de las fibras, y ser una deformación positiva. Es preciso tomar varios puntos de medición dentro de un mismo segmento y obtener los resultados a través de distintas fórmulas en un post-análisis que no suele hacerse a la cabecera del paciente debido a su complejidad. A pesar de las mejoras implementadas a lo largo de la última década, estas aplicaciones continúan siendo poco reproducibles, con más de un 15% de variabilidad interobservador, muy dependientes del profesional, y precisan una gran cantidad de tiempo en el post-procesado, por lo que las hacen poco útiles para la práctica clínica diaria⁶⁷. También se encuentran discrepancias entre la motilidad regional real y los resultados obtenidos por Speckle Tracking,

debido a que la contracción ventricular no discurre en un solo plano, que es lo que nos mide el Speckle. Por ello se ha desarrollado la modalidad de 2 dimensiones. Es además destacable que, en general, la aptitud de estas modalidades ecocardiográficas para la adecuada valoración del tamaño del IAM se ha realizado mediante la correlación con la RM como técnica de referencia actual, y en ningún caso la concordancia llegó a ser completa. Como ejemplo, Thorstend publicó un trabajo con 58 pacientes evaluados por ambas técnicas, y concluyó que una combinación de *Strain Rate* longitudinal junto con un análisis de la motilidad parietal podían indentificar IAM mayores del 12% con un coeficiente de correlación de 0,81 frente a RM⁶⁶. Mistry evaluó las técnicas disponibles más usadas, incluyendo ecocardiografía convencional, eco contraste, SPECT, y vio que el *Strain Rate* longitudinal global en dos dimensiones era la técnica que más se asimilaba a los datos obtenidos con la RM, pero incluso esta concordancia no llegaba a ser completa⁶⁸. No hemos encontrado estudios que evalúen posibles cambios en relación con la IG3 usando esta modalidad técnica.

La ventriculografía mediante fluoroscopia también es una técnica que aún en la actualidad se sigue empleando en ocasiones para la estimación de la función ventricular, diámetros ventriculares y alteraciones segmentarias, estando en vigor desde finales de los años 70⁶⁹. Tiene una constante en común con el resto de técnicas, consistente, describiendo una menor FE y el mayor diámetro telesistólico (DTS) fundamentalmente, aunque también el telediastólico (DTD) como predictores de mal pronóstico tras el IAM⁷⁰. Ha sido utilizada para la estimación de área en riesgo, en función de las alteraciones en la contractilidad segmentaria, sin embargo, no puede estimar el tamaño total del IAM, a pesar de los distintos planos disponibles para la visualización ventricular^{71,72}. Nos permite evaluar la función y los volúmenes en pacientes con mala ventana ecogénica, pero es una técnica invasiva no exenta de riesgos y complicaciones clínicas, que requiere el uso de contraste yodado, exposición a radiación, punción de una arteria, y cateterización cardiaca,

por lo que actualmente queda relegada a casos seleccionados. La delimitación de la cavidad ventricular rellena de contraste está sujeta a cierto grado de subjetividad, variabilidad y escasa precisión con respecto a las técnicas actuales por lo que no estaría justificado su uso generalizado en los pacientes sometidos a coronariografía.

La técnica más importante hasta la introducción de la RM, clásicamente usada en la cuantificación del miocardio dañado y asumida como “*gold standard*” durante mucho tiempo ha sido la gammagrafía isotópica. El uso del SPECT (single photon emission computed tomography) con el trazador Tc^{99m} sestamibi se ha estudiado y validado ampliamente en la estimación de miocardio en riesgo y tamaño del infarto⁷²⁻⁷⁴. Con su introducción se pudo empezar a hablar con propiedad de los objetivos actuales de cuantificación del área miocárdica en riesgo, del tamaño final del IAM y el miocardio salvado (área en riesgo menos tamaño final del IAM). La corta vida media del isótopo (unas 6 horas) hace posible la administración de cantidades importantes que posibiliten la obtención de buenas imágenes, sin una gran radiación al paciente. Sería un buen método para la valoración del área en riesgo pre-intervencionismo, puesto que tras la inyección inicial y la absorción del isótopo por el miocardio, su aclaramiento posterior es lento, por lo que la toma de imágenes reflejará la perfusión en el momento de su administración. Estas imágenes deberían ser tomadas cuando el isótopo aún está activo, lo cual permite retrasarse hasta unas 8 horas tras la angioplastia⁷⁵. El método podría ser válido si la inyección se produce hasta los primeros 120 minutos tras un SCACEST. Posteriormente a este intervalo, esto no está aclarado. Para determinar el tamaño total del IAM la técnica es menos útil. Habría que esperar al menos 5 días para tener una fase de necrosis más estable, aunque de forma ideal serían varias semanas desde el evento agudo, y aún así no nos distinguiría entre el IAM actual de un IAM previo⁷⁵.

La técnica está universalmente distribuida en la mayoría de los hospitales de

nuestro medio, aunque no llega a ser de fácil acceso, debido generalmente a la baja disponibilidad por la logística del trazador y a que no se puede llevar a cabo a la cabecera del paciente, si no que precisa de movilización y traslado hasta el laboratorio. Puede ser realizada en la gran mayoría de los pacientes, y permite una visualización de la perfusión de forma independiente de la anatomía del paciente. Sin embargo, las imágenes tienen una escasa resolución espacial, podemos perder información de la zona inferoseptal y la cara diafragmática y no se distinguen entre defectos nuevos o antiguos en la perfusión. En el caso de la determinación del área en riesgo, la presencia de colaterales podría infraestimarla, y, por el contrario, la enfermedad multivaso exagerar su percepción. Su realización además requiere realizar dos estudios para la estimación del miocardio salvado, la inicial de área en riesgo, en los primeros minutos de presentación (amplia limitación para pacientes inestables) sin postergar la revascularización, y una segunda, tras varios días, preferentemente semanas, para estimar el tamaño del IAM, sin olvidar que requiere la exposición a radiación⁷⁵.

Tenemos diversos estudios en la literatura que han utilizado el SPECT y lo han puesto en relación con la presencia de distorsión en el ECG^{16,35,36,41,42}. Entre los más representativos, como hemos visto, Birnbaum expone en 1996 con datos del estudio TIMI-4 que la IG3 no solamente se relaciona con un mayor tamaño de IAM medido según la liberación de CPK, sino que también muestra una mayor área de miocardio infartada evaluada con Tc^{99m} sestamibi de forma previa al alta hospitalaria¹⁶. El tamaño del defecto fue definido como porcentaje del mismo en relación con la perfusión normal. También se correlacionó con una mayor estancia hospitalaria¹⁶. Y si hablamos en términos de miocardio salvado, su grupo en el estudio publicado en 2005 observó que los pacientes con IG3 mostraban claramente un menor porcentaje de miocardio salvado, que además dependía del tiempo transcurrido hasta la revascularización, lo cual no sucedía en el resto de pacientes³⁶.

Pasando a la revisión de otras técnicas, el PET (*positron emission tomography*) usando F-desoxiglucosa, podría ser de utilidad para estimar tanto el área en riesgo como el tamaño del IAM, debido a la detección de los cambios en el metabolismo, pero su escasa resolución espacial y, sobre todo, la gran limitación logística debido al trazador no la hacen una técnica adecuada para su uso clínico⁷⁵. La primera limitación parece que podría solventarse con el uso del PET/TAC⁷⁶, no así la segunda. En lo que respecta al TAC (tomografía axial computerizada), no deberíamos incluirla en el grupo de técnicas previas puesto que actualmente está en su mayor desarrollo en lo relacionado con la cardiopatía isquémica. Aunque la valoración de las obstrucciones coronarias mediante TAC ya está siendo de utilidad clínica, la evaluación miocárdica tras el IAM está en investigación, y además valorada en relación con la RM como técnica de referencia^{77,78}, por lo que no existen actualmente estudios en relación con la presencia de distorsión en el ECG.

2.7 Resonancia magnética como técnica de elección para la valoración del tamaño del IAM, miocardio en riesgo y miocardio salvado

En la última década, la técnica de imagen que ha experimentado un mayor desarrollo evolutivo y una mayor explosión en su aplicabilidad clínica, ha sido la RM. Actualmente, es esta técnica el “*gold estandard*” para valoración de función miocárdica, zonas de necrosis y áreas correspondientes con edema intramiocárdico y se considera la técnica más acertada a la hora de valorar el área de miocardio infartado y el miocardio salvado tras un IAM, siendo también, como se ha repetido, la técnica de referencia para la estimación del tamaño final del IAM^{75,79, 80-83}.

La imagen en RM se obtiene a través de las propiedades de la relajación secuencial de los protones que contiene el tejido tras un pulso de radiofrecuencia. En condiciones normales, los protones están en el tejido girando en direcciones aleatorias por lo que se anulan entre si. En la RM, se introduce el organismo en un cuerpo magnético (una gran bobina imantada), lo cual hace que los protones se magneticen, es decir, que su movimiento pase a girar en un eje paralelo al campo magnético en el que han sido introducidos (magnetización longitudinal). Posteriormente se aplica un pulso de radiofrecuencia, con el objetivo de pasar a la magnetización transversa, en la que los protones pasan a girar de forma perpendicular al plano anterior. El cambio de nuevo desde la magnetización transversa a la longitudinal es la señal que recoge el equipo y que se usará para el posterior análisis⁸³.

La caracterización tisular está basada en las diferencias entre los tiempos de relajación de los protones ponderados en T1 y T2. T1, o tiempo de relajación

longitudinal, describe el tiempo que el protón requiere para volver desde su posición transversa tras la excitación a su posición original. Este tiempo es diferente según cada tejido, lo cual nos permite diferenciarlos. Así, las imágenes ponderadas en T1 pueden utilizarse para visualizar las diferencias entre tejidos y la distribución tisular de contraste con gadolinio, que acorta el tiempo de relajación⁸³.

T2, o tiempo de relajación transversal, mide cuanto tiempo permanecen los protones excitados tras la aplicación del pulso de radiofrecuencia. Específicamente mide el tiempo que tarda en decaer la excitación un 37% de la generada⁸³.

Cada tejido, según su composición y la cantidad de protones que contenga, tiene unos tiempos de relajación distintos, recogidos por el equipo como señales de mayor o menor intensidad que el procesador transformará en una escala de grises que pixelarán la imagen finalmente obtenida⁸³.

La función sistólica ventricular y el DTD y DTS del VI tras un IAM han demostrado su valor pronóstico en cuanto a morbi-mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Mediante RM podemos obtener, como se ha mencionado, una medida de función y volúmenes mucho más precisa y reproducible que con otros métodos, como la ecocardiografía. Metodológicamente, de una forma muy resumida, se realiza de la siguiente manera: para la valoración de la FE, se obtienen imágenes de cine en ejes largos de 2, 3 y 4 cámaras, así como el eje corto, desde la válvula mitral hasta el ápex, estableciendo cortes de tejido de una profundidad determinada previamente. A través de estas imágenes se definen los bordes endocárdicos y epicárdicos, en la mayoría de los casos de forma manual semiautomática, tras lo cual podemos obtener la masa ventricular (g/m²), los volúmenes (ml/m²) y la función ventricular mediante el método de Simpson (%). Para calcular el volumen de cada corte se multiplica el área de la cavidad por el grosor del corte. Para valorar la segmentariedad se usa el modelo de 17 segmentos (figura 7)⁷⁹.

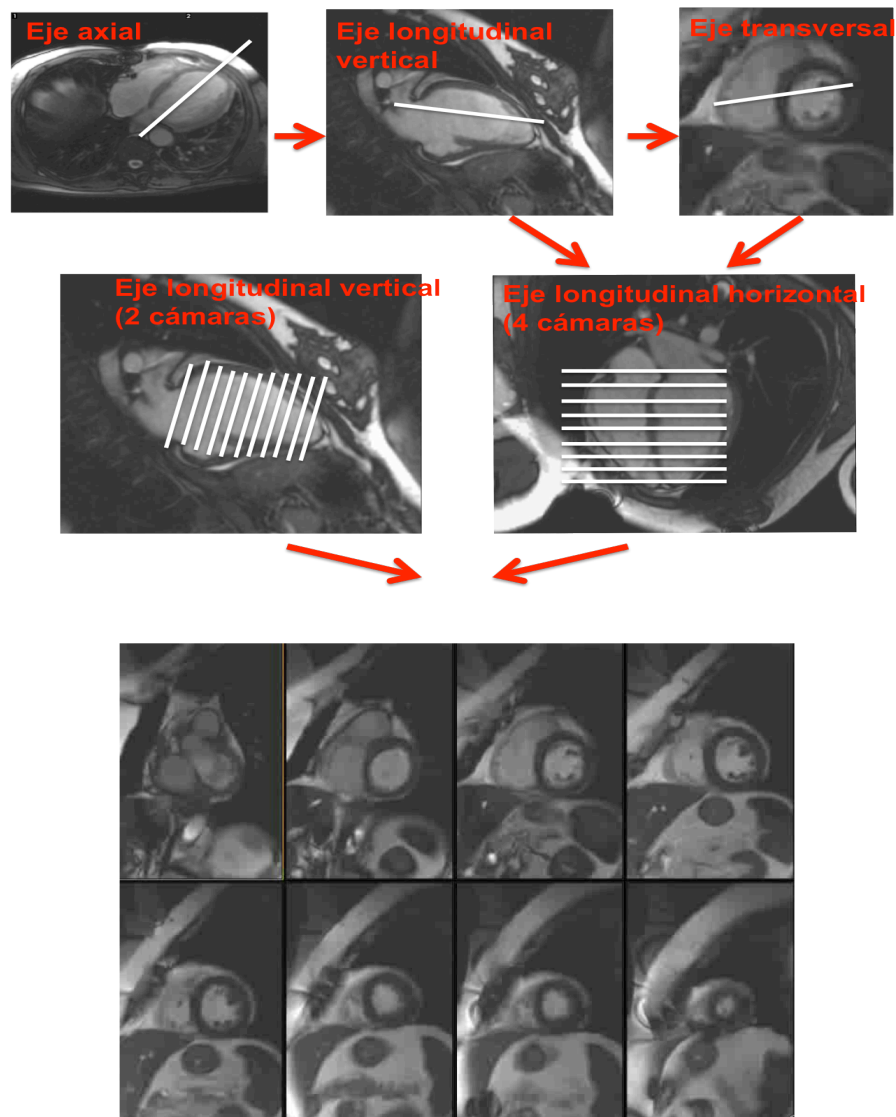


Figura 7. Esquema a seguir para la valoración de la fracción de eyección mediante RM. Adaptado de San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, et al. *Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. Fundamentos y metodología.* Rev Esp Cardiol. 2009;62(5):535-51.

La disfunción sistólica puede ocurrir tanto en el miocardio necrótico como en el miocardio salvado, que, en ocasiones, puede quedar aturdido aunque viable tras un IAM. En fases precoces del IAM, tanto la isquemia aguda como la reperusión producen un aumento del área de edema que puede apreciarse en secuencias de imagen ponderadas en T2, siendo este edema comparable con el área de miocardio en riesgo tras la oclusión de una arteria coronaria. La RM es una técnica única para la valoración retrospectiva de esta área en riesgo, al persistir el edema durante varios días. Se usan secuencias T2-STIR (*short tau inversion recovery*) con

planos similares a las secuencias de cine. En estas secuencias el edema se muestra muy brillante, al tener un alto contenido en agua, definiéndose como aquellas regiones con intensidad de la señal mayor a 2 desviaciones estándar por encima de la señal del miocardio remoto no infartado (se suele dar una estimación del porcentaje de masa del VI). Se considera un área de hemorragia intramiocárdica el hallazgo de un área de baja intensidad de señal rodeada por un área hiperintensa, que en ocasiones se puede apreciar como líneas negras dentro del miocardio brillante.

Las zonas de necrosis se pueden evaluar mediante las secuencias de realce tardío tras la administración de gadolinio (en la mayoría de los protocolos tras 10 minutos de la inyección de 0,1 ml/kg de gadolinio) con secuencias similares a las de cine. Se realizan secuencias segmentadas de recuperación de la inversión y se anulando la señal del miocardio sano. Así, se obtienen imágenes en las que la zona necrótica aparece con una mayor intensidad con respecto a resto de miocardio, pudiendo ser valorada su localización, extensión y transmuralidad (porcentaje de necrosis mayor del 50% del grosor de la pared). De esta manera, se puede obtener el tamaño del área infartada en masa (g/m²) y en porcentaje del miocardio. Las zonas con obstrucción microvascular se evidencian así mismo en secuencias de realce tardío con gadolinio como áreas con ausencia de señal localizadas dentro de un área con realce de señal.

El miocardio salvado se define como la diferencia entre el área en riesgo y el área de la necrosis, expresada como porcentaje de masa del VI o porcentaje de área en riesgo (figura 8)⁸⁴.

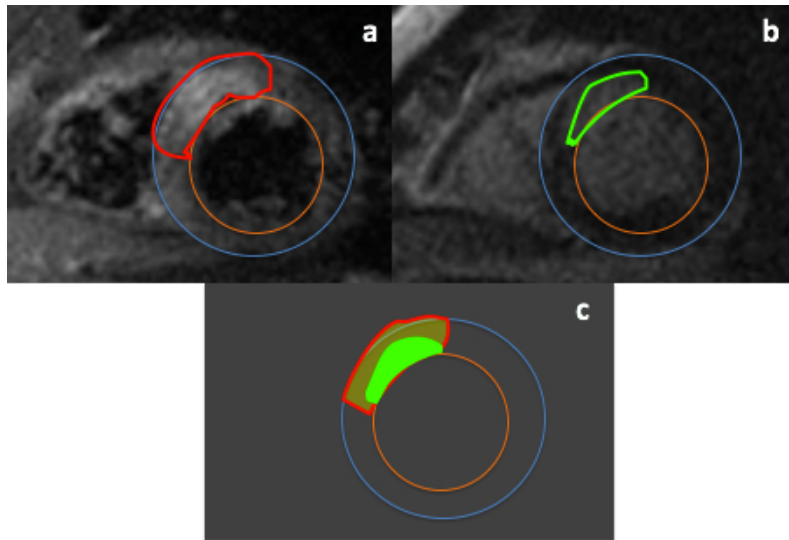


Figura 8. Medición de miocardio salvado. Representación del área en riesgo en rojo (zona con edema) a partir de las imágenes potenciadas en T2 (a), área de la necrosis, en verde, a partir de las imágenes de realce tardío de gadolinio (b) y miocardio salvado resultante (zona sombreada amarilla) a partir de la diferencia entre ambas (c).

Adaptado de Monmeneu JV, Bodí V, López-Lereua M, et al. Análisis mediante resonancia magnética cardíaca del miocardio salvado tras infarto. Predictores e influencia en el remodelado adverso ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(7):634–641.

La RM cardíaca es actualmente una técnica con una amplia disponibilidad en la mayoría de los centros de nuestro país, si bien es un dato a tener en cuenta las limitaciones en este sentido en nuestro medio. Como ejemplo la media nacional de unidades de resonancia magnética por cada 100000 habitantes en 2010 era de 9.5 unidades, en comunidades como Madrid subía hasta 15.5 unidades, sin embargo en Andalucía en general este número era de 5.8 unidades, hablando de resonancia en general, sin especificar la disponibilidad de ellas asociadas a las exploraciones cardiológicas⁸⁵. En general, logísticamente es una técnica fácilmente realizable, siempre y cuando exista personal adecuadamente entrenado en su interpretación. No emite radiación, tiene una alta resolución espacial y temporal y permite la detección de defectos muy pequeños que pasarían desapercibidos por otras técnicas. Nos aporta, en un solo estudio, tanto la valoración de parámetros básicos de función sistólica, diámetros y volúmenes ventriculares, como el área de miocardio en riesgo o el tamaño final de miocardio infartado, e incluso nos permite obtener otro tipo de información adicional, como la caracterización tisular o los flujos

transvalvulares. Como inconvenientes podemos mencionar la necesidad de uso de contraste con gadolinio para determinadas mediciones y que los estudios son aún de una larga duración, lo cual dificulta su aplicación en pacientes inestables o con claustrofobia. La aplicación de la RM a pacientes con marcapasos, desfibriladores u otro material protésico, también continúa siendo una limitación, a pesar de que se está trabajando para solventarlo y ya existen diversos dispositivos compatibles.

Numerosos estudios han evaluado y demostrado el valor pronóstico de la función sistólica medida por RM⁸⁶⁻⁹¹. Como ejemplo, Cheong et al, con 857 pacientes y un seguimiento a más de 4 años, mostraron como la FEVI valorada por RM fue un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa, así como la edad y también la existencia de realce tardío⁹⁰. En otro trabajo, Klem et al, en 2011, en un estudio multicéntrico que incluyó a 1560 pacientes, publicaron que tanto la FEVI como el miocardio dañado fueron predictores independientes de mortalidad por cualquier causa, con una media de seguimiento de 2,4 años⁹¹.

También ha sido publicado por varios grupos la importancia pronóstica del tamaño del infarto agudo medido con RM como predictor de remodelado del VI y, a su vez, de la aparición de eventos cardíacos. Wu et al, como ejemplo, describieron en pacientes con RM tras una semana y tres meses de un primer IAM, la relación entre un mayor tamaño del IAM y una menor FE, mayor DTS y DTD, mayor daño microvascular y mayor elevación de enzimas. Estos pacientes con IAM mayores, sufrieron más eventos cardiovasculares que incluían reingresos por insuficiencia cardíaca, reinfartos y el fallecimiento de uno de ellos, siendo el predictor independiente de eventos más potente. El remodelado del VI (aumento del DTS más de un 20%), que ocurría en pacientes con un tamaño de IAM mayor, también fue predictor de eventos en el seguimiento⁸⁹.

Bello et al⁹², en un estudio en 100 pacientes con enfermedad coronaria, también midieron el área del tamaño del infarto y obtuvieron una asociación independiente como predictor de mortalidad, con una media de seguimiento de 4.8

años, aunque la RM era realizada en revisiones rutinarias, sin relación con el evento agudo.

Tanto la obstrucción microvascular como las zonas de hemorragia intramiocárdica, como signos de daño en la microcirculación, apreciadas como áreas de hipointensidad dentro del miocardio necrótico, predicen un peor pronóstico en pacientes que han sufrido un IAM, a corto plazo y a 6 meses^{35, 93}.

Por todo ello, desde hace algunos años la RM ha sido la técnica de elección para la validación de múltiples parámetros en relación con el tamaño del IAM, como técnica de referencia, tanto con respecto a otras técnicas de imagen como en lo que respecta a biomarcadores y hallazgos electrocardiográficos^{46,47,56-59,62,63,72,77-80}.

Relación de los hallazgos electrocardiográficos con la RM

Kim et al, demostró en 2008 la relación entre la resolución precoz de la elevación del ST (descenso mayor del 70%) tras la revascularización y el menor tamaño del IAM, así como con un menor grado de obstrucción en la microcirculación, lo cual predecía una mejor FEVI y un menor remodelado inverso del VI⁹⁴. Nijvelt et al en 2009 publicaron que la falta de resolución del ST y la presencia de ondas Q eran predictores independientes de una menor FEVI tras un IAM. Las ondas Q predecían un mayor tamaño del IAM, no así la falta de resolución del ST, que sí era predictor independiente de daño microvascular⁹⁵. Existen otros trabajos que han relacionado este y otros parámetros electrocardiográficos, como elevación residual del ST, la existencia de ondas Q, al área bajo la curva de la onda Q, el *score Selvester*, etc⁹⁶⁻⁹⁸, con el tamaño del IAM medido mediante RM, con resultados en la misma línea, aunque con distintos grados de asociación. Estos hallazgos electrocardiográficos tienen diversas limitaciones a la hora de la estratificación del riesgo de forma inicial en la presentación del paciente en urgencias, como su dificultad de medición, especialmente en el caso del *score Selvester* o el área bajo la curva de la onda Q, o la necesidad de esperar a la

evolución para su obtención que encontramos en el caso de la resolución de la elevación del segmento ST o la persistencia de elevación residual del mismo.

Existen muy pocos trabajos previos publicados que han relacionado las áreas de IAM, la cantidad de necrosis y la existencia de distorsión en el QRS. Weaver et al presentaron, en el primero de ellos, un grupo de 37 pacientes de IAM de distinta localización, y encontraron un mayor tamaño del IAM y menor miocardio salvado en pacientes con IG3, con una asociación independiente con la obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica⁹⁹. Posteriormente, Nimura et al, publicaron en 2012 un estudio en el que describían como en pacientes que ingresaban en una unidad de intensivos con un primer IAM de menos de 6 horas de evolución, la presencia de distorsión en unas derivaciones determinadas predecía la aparición de necrosis transmural en localizaciones relacionadas con dichas derivaciones, medido mediante CRM tras 10 días del evento agudo. Este grupo reclutó a 50 pacientes, de los cuales casi el 50% presentaron distorsión según los criterios de Birnbaum¹⁰⁰. Schoos et al reportaron sus datos procedentes del ensayo POSTCOON II, con un grupo mayor, de 146 pacientes, y encontraron también un mayor tamaño del IAM y menor miocardio salvado en el grupo de distorsión¹⁰¹. Sus datos se obtuvieron a través de una compleja división de la muestra en 4 grupos en función del *Score Anderson-Wilkins*, sin ajuste posterior de los mismos. Además de ello incluyeron a pacientes con IAM previos. Por último, muy recientemente, de forma paralela a la finalización de esta tesis, Rommet et al¹⁰² han publicado un último estudio en el que se relaciona la existencia de distorsión con el tamaño del IAM de distinta localización medido con RM, pero los datos más relevantes de este trabajo se extraen a partir de los parámetros clínicos que, por otra parte, ya habían sido investigado por nuestro grupo años antes.

Por todos los datos y evidencias aportadas, consideramos necesario realizar nuestro estudio haciendo uso de la RM, con un grupo de mayor entidad y focalizados en IAM de una sola localización.

3. Objetivos e hipótesis

Objetivos:

Nuestro objetivo es evaluar la significación de la relación existente entre la presencia de distorsión en la porción final del QRS y el tamaño final del IAM, en una población de pacientes con IAM de localización anterior, utilizando parámetros de cuantificación obtenidos a partir de RM.

Así mismo, queremos evaluar si aporta información añadida este parámetro, frente a la elevación máxima del segmento ST o a la suma de la elevación del ST, con respecto a los parámetros de necrosis miocárdica medidos por RM.

Hipótesis:

HIPÓTESIS PRINCIPAL DEL ESTUDIO:

La presencia de distorsión de la porción final del QRS en pacientes con IAM de localización anterior, se relaciona con un mayor tamaño de la zona de necrosis miocárdica, medida con RM.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS:

La presencia de distorsión del QRS se relaciona con:

- Aumento de marcadores de daño miocárdico.
- Incidencia de shock cardiogénico.
- Menor fracción de eyección.
- Mayor área de miocardio en riesgo.
- Mayor estancia hospitalaria.
- Mayor número de eventos cardiovasculares.

4. Material y método

4.1 Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se analizaron los datos de los pacientes que eran incluidos en el ensayo METOCARD-CNIC (METOprolol in CARDioproteCtion during an acute myocardial InfarCtion)¹⁰³⁻¹⁰⁵, en el cual participamos dentro del core de análisis electrocardiográfico. El análisis de los trazados para nuestro estudio se realizó de forma paralela a la interpretación de los datos requeridos para el estudio METOCARD.

El METOCARD-CNIC se trata de un estudio randomizado multicéntrico, de grupos paralelos y simple ciego, que comparaba el efecto que la administración de forma precoz de metoprolol intravenoso podría tener sobre la reducción del tamaño del infarto, frente a su administración de forma oral 24-48 horas tras el intervencionismo coronario. El tamaño del infarto se mide mediante RM a los 5-7 días post-IAM. Se reclutaron pacientes con un primer IAM que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de entre 18 y 80 años.
- Existencia de molestias torácicas de menos de 4.5 horas de evolución en el momento de la inclusión (se consideró un periodo máximo hasta la aplicación de terapia de reperfusión de 90 minutos, por lo que con ese margen de tiempo estarían dentro de un plazo de revascularización máximo de 6 horas).

- Existencia de una elevación del ST ≥ 0.2 mV en al menos dos derivaciones precordiales contiguas, que incluyan V2, 3 o 4 (es decir, se trata de IAM anteriores).
- Firma del consentimiento informado.

Entre los criterios de exclusión estarían los siguientes:

- SCACEST con clase *Killip* III o IV en el examen inicial (edema agudo de pulmón o shock cardiogénico).
- Presión arterial sistólica de forma persistente menor de 120 mmHg.
- Bloqueo completo de rama izquierda.
- Bloqueo auriculoventricular de 2º o 3º grado o PR mayor de 240 mseg.
- Frecuencia cardíaca (FC) menor de 60 lpm antes de iniciar la terapia.
- Pacientes con toma crónica de betabloqueantes previos.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con tratamiento broncodilatador activo.

El estudio METOCARD-CNIC sólo incluyó pacientes con infarto de localización anterior debido la mayor magnitud del área de miocardio en riesgo, por lo que las estrategias de reperfusión y de cardioprotección podrían resultar más beneficiosas. Además, esta localización supone un grupo con mayor morbimortalidad, por lo que se esperaba la aparición de un mayor número de eventos.

Los criterios de exclusión se relacionan con las posibles contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de betabloqueantes, especialmente en forma de bolos intravenosos.

Los pacientes fueron randomizados por el SUMMA 112, o bien por los hospitales participantes a su llegada a urgencias (Hospital Clínico San Carlos, La Princesa, Puerta del Hierro, Doce de Octubre, Meixoeiro de Vigo, Marqués de Valdecilla, Hospital de León) a recibir o no metoprolol intravenoso de forma previa a

la revascularización. Los pacientes eran estratificados según cuatro variables: sexo hombre o mujer, edad mayor o menor de 60 años, diabetes sí o no, y tiempo desde la aparición de síntomas mayor o menor de 1.5 horas, y tras ello se aleatorizaban a uno u otro brazo. De esta forma ambos grupos de tratamiento estaban equilibrados con arreglo a esas 4 variables clínicas fundamentales. Todos los datos recogidos tanto demográficos, como clínicos, bioquímicos y electrocardiográficos, durante el ingreso y el seguimiento posterior, se recogen en una amplia base de datos encriptada y auditada. Se creó una página web exclusiva para este estudio (www.metocard.com). A cada investigador principal y ejecutivo, se le asignó un nombre de usuario y una clave que le permitía el acceso a los datos y la ejecución de las tareas necesarias con privilegios restringidos a sus competencias particulares, siendo ciego para el resto de los datos. Tras el análisis pertinente, los resultados obtenidos eran enviados a través de la página web al Core central. Finalmente, el ciego fue abierto para su análisis estadístico y presentación de los resultados.

El proyecto contó con la aprobación de los comités de ética de los respectivos hospitales de inclusión y todos los pacientes hubieron firmado el consentimiento informado. Así mismo, tras diseñar nuestro subestudio, de nuevo fue solicitada la aprobación por los investigadores principales del METOCARD-CNIC y se solicitó la reevaluación por el comité ético de nuestro hospital, dando la aprobación definitiva para el uso de datos solicitados con los objetivos definidos en este estudio.

Entre Noviembre de 2010 y Octubre de 2012, 266 pacientes fueron reclutados y dieron su consentimiento para participar en el estudio. De ellos, 24 no fueron programados para CRM por fallos en el reclutamiento y a otros 22 pacientes (un 9% del total) no se les realizó CRM por distintas razones (estado clínico, claustrofobia, problemas técnicos), una vez había sido programada la técnica. Finalmente, pudieron ser analizados los datos de 220 pacientes. El estudio mostró

una reducción en el tamaño del IAM anterior y una mejor FEVI medida por CRM en los pacientes a los cuales se les administró metoprolol intravenoso frente a los pacientes del grupo control, sin mostrar un aumento de los efectos secundarios, especialmente relevante en lo que respecta al fallo cardíaco y a la aparición de algún grado de bloqueo¹⁰⁴.

Una vez los datos fueron analizados, interpretados y aceptados para su publicación, se nos fue permitido el acceso a las siguientes variables solicitadas a priori, dentro del diseño de este subestudio:

Demográficas: fecha de nacimiento y sexo.

Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Dislipemia
- Índice de masa corporal
- Tabaquismo actual o previo

Historia clínica:

- Periodo inicio de síntomas-balón (tiempo de duración de isquemia)
- Killip al ingreso
- Killip máximo
- Eventos cardiovasculares mayores en las primeras 24 horas, incluyendo muerte, arritmias malignas, re-IAM o shock cardiogénico)
- Muerte durante el ingreso
- Re-IAM durante el ingreso

Datos bioquímicos:

- Elevación máxima de creatinfosfokinasa total y fracción mb

Cateterismo:

- Arteria responsable del evento: debido a los criterios de inclusión que incluían únicamente IAM anteriores, se realizó una subdivisión de la anatomía coronaria en los siguientes ítems:
 - Tronco común izquierdo
 - Arteria descendente anterior (ADA) proximal
 - ADA media
 - ADA distal
 - Arteria diagonal
 - Otras (incluyendo la arteria circunfleja y coronaria derecha y otras posibles variantes anatómicas)
- Estenosis inicial del vaso responsable (%)
- Grado TIMI inicial (pre-angioplastia)
- Grado TIMI final (post-angioplastia)
- Número total de vasos enfermos: se entendieron como vasos principales el tronco común izquierdo, la ADA, la arteria circunfleja y la coronaria derecha.
- Número de vasos tratados
- Éxito en la angioplastia, definido como grado TIMI 2-3 tras la misma.
- Dominancia derecha o izquierda
- Tipo de intervencionismo realizado: ninguno, angioplastia simple con balón con/ sin drogas, implantación de stent con/sin drogas.
- Uso de tromboaspiración
- Uso de inhibidores IIb-IIIa

4.2 Análisis de cardioRM

Los pacientes incluidos en el estudio se realizaron cardioRM en los primeros 5-7 días post-IAM. Los pacientes reclutados en Madrid se evaluaron en una unidad de resonancia dependiente del CNIC, mientras que los estudios en los pacientes de Galicia, Santander y León, se realizaron en sus respectivos hospitales de referencia, en todos los casos con un protocolo común, y posteriormente fueron analizados por los mismos investigadores expertos del CNIC de forma ciega a los resultados electrocardiográficos, mediante un paquete software específico (QMass® MR 7.4, Medis, Leiden, Holanda).

La necrosis miocárdica se define como la extensión de realce tardío anormal, en un modelo miocárdico de 17 segmentos (modelo AHA). El miocardio en riesgo se definió como la extensión de áreas de edema, con imágenes de alta intensidad en secuencias STIR. El miocardio salvado fue el resultado de la diferencia entre el miocardio en riesgo y el necrótico, expresado como porcentaje.

Todas las medidas se expresaron en números absolutos e indexados por la superficie del paciente. Fueron necesarios para nuestro trabajo la aportación de los siguientes datos:

- Función ventricular izquierda (%)
- Función ventricular derecha (%)
- Masa ventricular izquierda (gramos)
- Tamaño del infarto (% de la masa de VI)
- Miocardio en riesgo (gramos)

- Miocardio salvado (%)
- Volumen telediastólico de VI (ml o ml/m²)
- Volumen telesistólico de VI (ml o ml/m²)

4.3 Análisis electrocardiográfico

Nuestro grupo hospitalario (Hospital Virgen Macarena), participó de forma activa en el diseño del ensayo y ha sido uno de los pilares en el análisis electrocardiográfico de los pacientes incluidos en el estudio. Todos los ECGs de los pacientes incluidos fueron escaneados en el lugar de origen y enviados al Core central, que se encargó de encriptarlos y cargarlos en la página web oficial de forma ciega. Bajo clave personal, desde nuestro hospital, todos los trazados electrocardiográficos fueron descargados y archivados. Posteriormente fueron analizados en formato .jpg mediante un programa informático con reglas de calibración y medición de alta precisión, ajustada a centésimas de mm (Free Ruler 1,7b5 para IOSX LION), guiada manualmente. Una vez concluido su análisis, los resultados fueron de nuevo cargados en la base de datos de la página web por cada investigador.

A cada paciente le correspondían cinco trazados electrocardiográficos de 12 derivaciones (inicial, pre-angioplastia, post-angioplastia tras 90 minutos de la misma, a la semana y a los 6 meses del evento agudo), así como tres tiras de ritmo (2 minutos tras el primer, segundo y tercer bolo de metoprolol). Tras el análisis de todos los trazados, consideramos para el análisis estadístico de nuestro estudio únicamente el ECG inicial y pre-angioplastia. Los ECGs eran necesariamente registrados para su validez según los parámetros estándar, 25 mm/seg, y 10 mm/mV. Si no disponíamos de ningún trazado de 12 derivaciones de buena calidad de forma previa al intervencionismo, el paciente era excluido del estudio. A efectos

de analizar el objetivo principal del estudio, se tomó como referencia el ECG que tuviera mayor grado de distorsión, ya fuera el inicial o el pre-angioplastia.

Los siguientes parámetros fueron extraídos y analizados:

- Ritmo cardiaco de base predominante en el ECG. En caso de constar de un ritmo idioventricular acelerado que no permitiese el análisis de 12 derivaciones, el trazado era desechado.
- Frecuencia cardíaca media del trazado (latidos por minuto (lpm))
- Medida del segmento PR (mm)
- Duración del QRS (ms)
- Elevación máxima del segmento ST en cara anterior (mm)
- Sumatorio de elevación del segmento ST en cara anterior (mm)
- Sumatorio del ascenso del segmento ST en cara inferior (mm)
- Sumatorio de la elevación del segmento ST total (mm)
- Existencia de trastorno de la conducción intraventricular inespecífico
- Existencia de distorsión del QRS, según los criterios descritos previamente, en forma de variable dicotómica (si/no)
- Existencia de isquemia grado 2.5, cumpliendo criterios de distorsión en una única derivación (si/no)
- Número de derivaciones que presentan el criterio de distorsión
- Tipo de criterio de distorsión en cada caso, expresado en variable dicotómica. A la relación entre el valor del punto máximo de la R, y la altura del punto J, superior a 0.5 se le asignó la letra "A" y a la pérdida de onda S en las derivaciones V1-V3, la letra "B"
- Existencia de bloqueo de rama derecha (en estos pacientes, que no fueron excluidos, se consideró únicamente el criterio A)

Se consideraron derivaciones de cara anterior D I, AVL, y V1-6, mientras que D II, III y AVF fueron consideradas variables de cara inferior. En ningún caso se registraron derivaciones precordiales derechas. La medida del segmento ST se realizó a 20 ms del final del QRS, tomando como punto cero de referencia la línea isoeletrica el segmento T-P previo.

Para el análisis de la existencia de distorsión, cada uno de los trazados de cada paciente fue analizado de forma conjunta por dos observadores, de forma totalmente ciega a los datos clínicos o de resonancia, en el que cada caso era identificado por un número, y anotado en una tabla Excel que solo contenía los datos de distorsión y el número de identificación.

Todas las mediciones se insertaron en la base de datos a del estudio a través de la página web. Para cegar a los investigadores, el acceso como miembro del core de ECG solo permitía ver o descargar cada ECG, y anotar las variables analizadas de cada trazado. No se permitía el acceso a ningún dato clínico.

4.4 Análisis estadístico

Las variables continuas distribuidas de forma normal se presentan mediante media \pm desviación estándar, y fueron comparadas mediante el test de la t de Student. Para comparar variables que no se ajustaban a la distribución normal se usó el test de la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se presentan mediante las frecuencias y porcentajes, y fueron comparadas con el test de la Chi². Comparamos variables clínicas, angiográficas, electrocardiográficas y de imagen entre pacientes con distorsión en dos o más derivaciones adyacentes o sin ella.

Se realizaron tres análisis de regresión múltiple, incluyendo la distorsión del QRS, la edad, el índice de masa corporal (IMC), hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo (con cuatro variantes: actual, nunca ha fumado, ex-fumador desde hace más o menos de 10 años), diabetes, tiempo síntomas-balón (minutos), suma de la elevación anterior del ST (mm), tratamiento con metoprolol y Killip al ingreso, para evaluar la influencia de las mismas en el tamaño del IAM, en el área en riesgo y en el miocardio salvado. El mismo análisis fue efectuado tras dividir la variable distorsión del QRS en 3 nuevas variables: sin distorsión, distorsión en sólo una derivación (IG2,5) y distorsión en 2 o más derivaciones (IG3). Se realizó posteriormente un análisis de sensibilidad al repetir la regresión tras excluir a los pacientes con bloqueo de rama derecha. Los cálculos se llevaron a cabo mediante el paquete de software estadístico Stata statistics/data analysis® 12.2. Todos los test realizados tenían dos colas y se consideró un valor de p estadísticamente significativo por debajo de 0.05.

5. Resultados

El estudio METOCARD reclutó 270 pacientes con IAM anterior entre Noviembre de 2010 y Octubre de 2012. De entre ellos, encontramos que 220 pacientes cumplían adecuadamente los criterios de inclusión, habían acudido a realizarse RM a los 7 días y sus datos habían podido ser analizados. Entre estos 220, 19 fueron excluidos de nuestro trabajo al no tener disponible un registro electrocardiográfico inicial analizable, bien al diagnóstico o previo a la angioplastia, puesto que en ese caso no cabía la posibilidad de analizar la existencia de distorsión en fase aguda, quedando un grupo de 201 pacientes.

Posteriormente fueron excluidos de ese grupo muestral a 22 pacientes en los que, a pesar de poder analizar la existencia de distorsión, no se pudo medir la desviación total del segmento ST por distintas razones (mala calidad del trazado, falta de alguna derivación, etc), otros 2 pacientes en los que no se había cuantificado el dato del realce debido a la baja calidad de las imágenes y a 3 pacientes más por falta de datos clínicos (hipertensión arterial, edad y masa corporal respectivamente en cada uno de ellos). Con todo ello quedó una muestra de 174 pacientes, que fueron el objeto de nuestro análisis (figura 9).

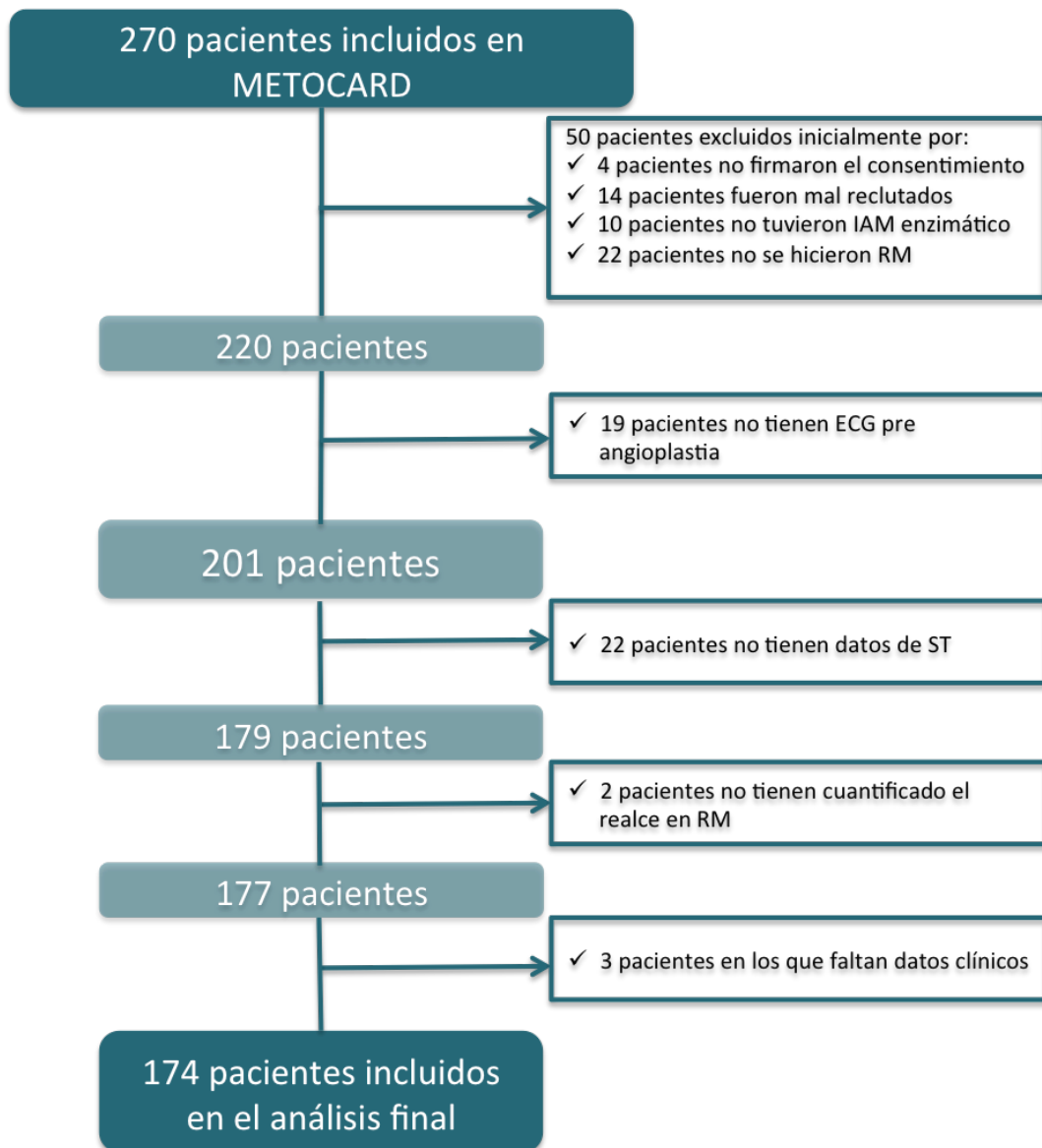


Figura 9. Diagrama de flujo de pacientes. IAM: infarto agudo de miocardio; RM: resonancia magnética; ECG: electrocardiograma.

Hallazgos ECG

Encontramos se que cumplían los criterios correspondientes a la existencia de IG3 en al menos uno de los ECGs previos a la angioplastia (bien en el inicial o en el inmediato pre-APTC) en 43 pacientes (24,7% de los casos). De entre estos pacientes con distorsión en el ECG, el 67,4 % (29 pacientes) satisfacían el criterio A y el 23,3 % (10 pacientes) el criterio B (figura 10). Un grupo muy reducido de pacientes (4 en total) que constituía el 9,3% del total de pacientes con IG3,

mostraron una derivación que cumplía el criterio A y otra con el criterio B en un mismo trazado (completando el número mínimo de derivaciones necesarias para poder catalogarlo como ECG con distorsión). A efectos de nuestro estudio, y en adelante, estos fueron considerados como criterio B, por tener una sola derivación con criterio A. En la figura 11 se muestran el número máximo de derivaciones que cumplieron criterios de distorsión en un solo registro electrocardiográfico, apreciando un máximo de 6 derivaciones entre los pacientes de nuestro estudio, aunque siendo el hallazgo más frecuente fue la aparición de dos derivaciones con distorsión.

Frecuencia global de IG3

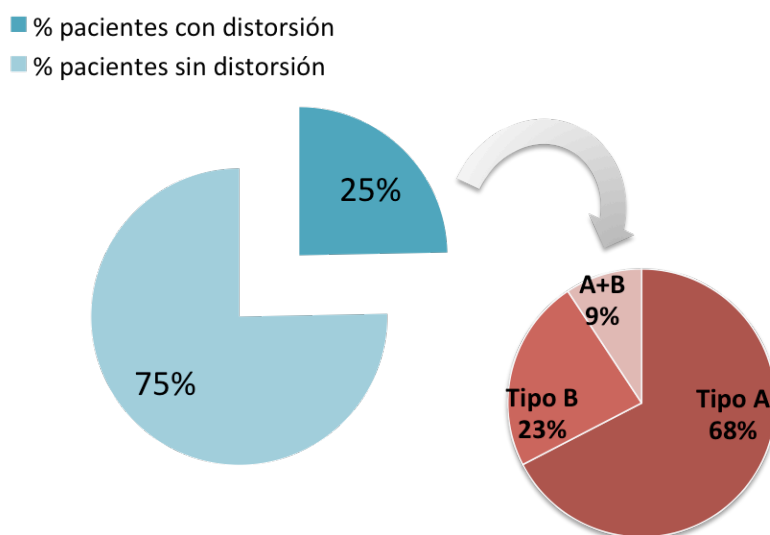


Figura 10. Distribución de frecuencias de pacientes con distorsión en la muestra. Valores porcentuales redondeados para evitar decimales. Una cuarta parte de los pacientes mostraron criterios de isquemia grado 3 en uno de los ECG previos a la coronariografía. De entre estos pacientes, más de dos tercios se correspondían con el criterio tipo A.

Un 70.5% de los pacientes mostraron IG3 desde el ECG inicial, mientras que en un 29.5% de los casos la IG3 apareció en el 2º ECG, realizado preAPTC.

En las figuras 12-15 se muestran registros de pacientes incluidos en nuestro trabajo que cumplimentaban diferentes criterios de IG3.

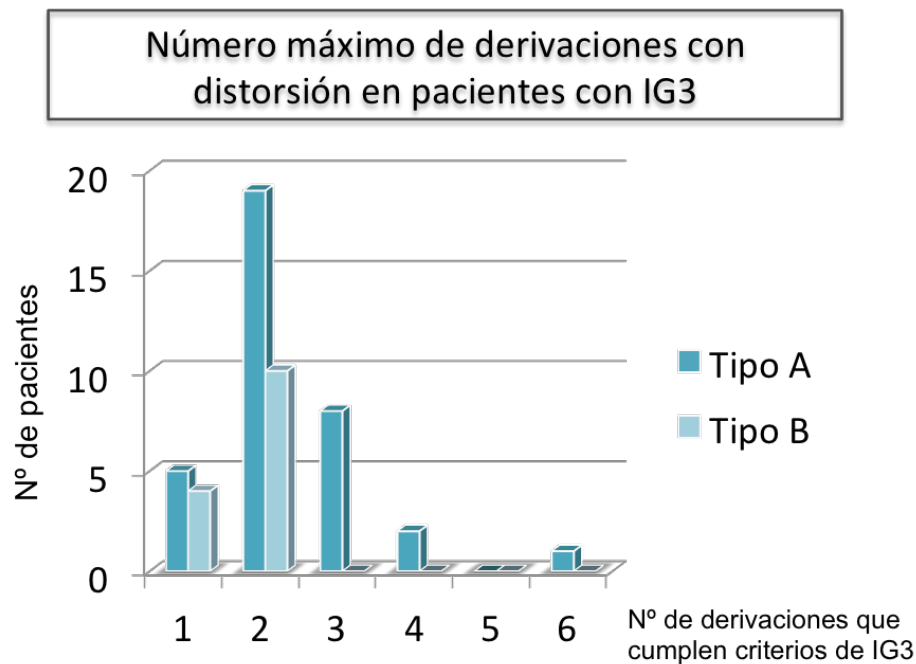


Figura 11. Número de derivaciones de cada criterio que cumplen distorsión en pacientes con 2 o más derivaciones en total que satisfagan los criterios, es decir, pacientes establecidos como con IG3.

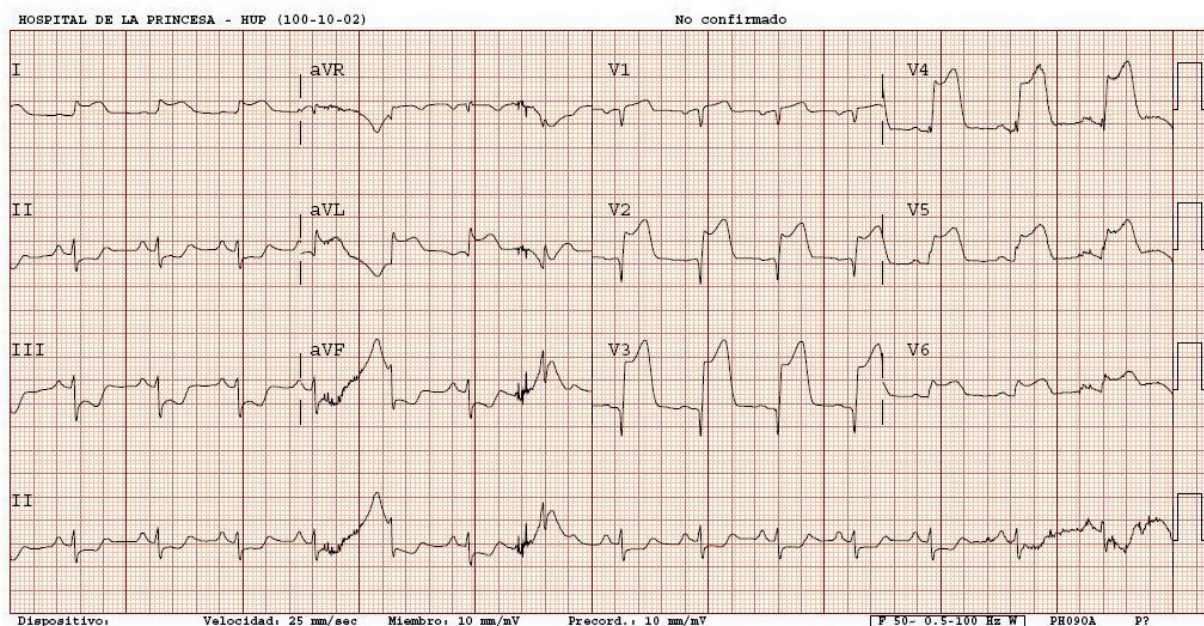


Figura 12. Trazado ECG paciente 34 pre-angioplastia.

Ejemplo **IAM anterolateral extenso con distorsión**, cumpliendo el criterio de relación punto J/ onda R ≥ 0.5 en más de 2 derivaciones, en concreto en 6 derivaciones (D I, AVL, V2-5). Estas derivaciones tienen morfología qR, partiendo el segmento ST de la porción descendente de la R.

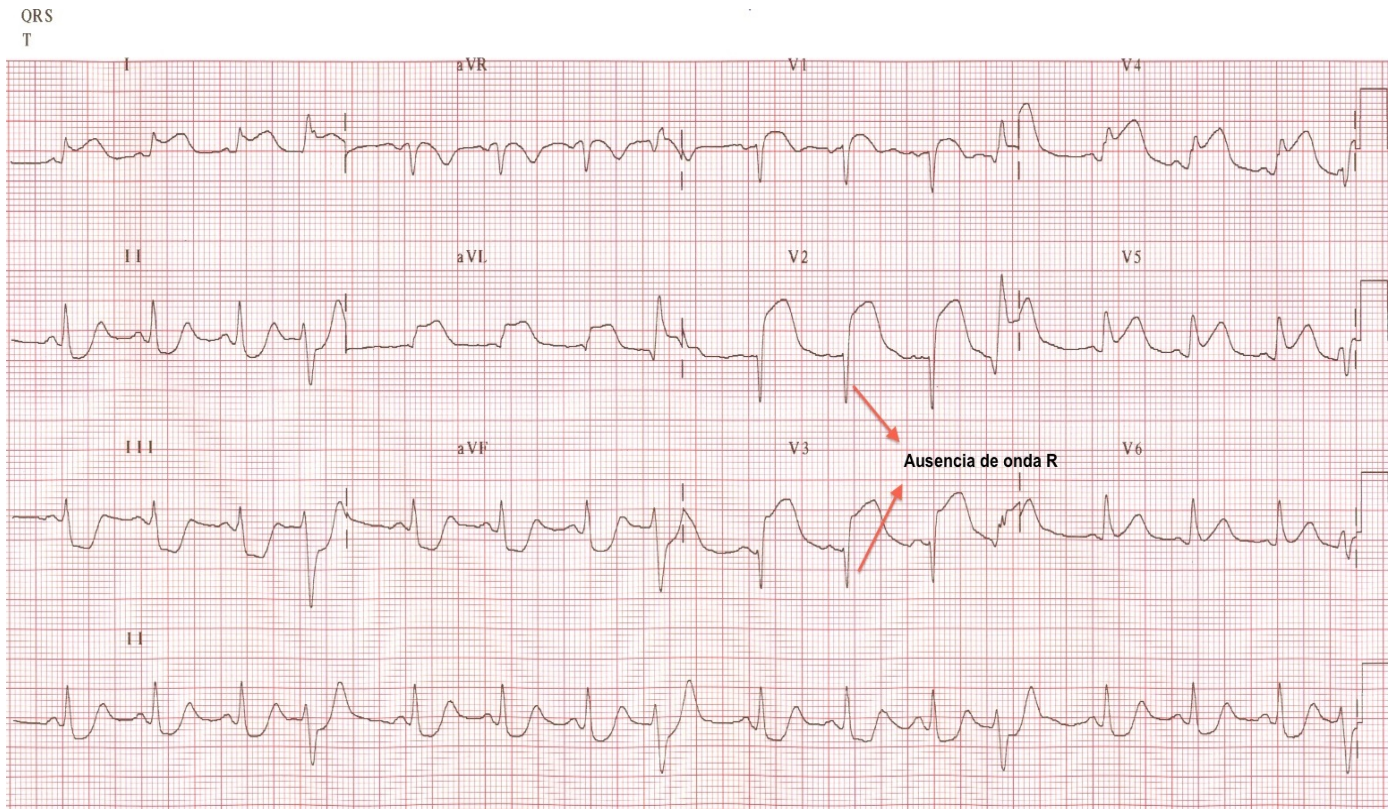


Figura 13. Trazado ECG paciente 97 inicial.

Ejemplo de **IAM anterior** que cumple criterios de **distorsión** tipo punto J/ onda R ≥ 0.5 , en 3 derivaciones (D I, AVL y V4). A pesar de la marcada elevación del segmento ST en V2 y 3, estas derivaciones no cumplen ningún criterio, al haber una onda Q establecida a partir de la cual parte el ST, sin evidencia de onda R.

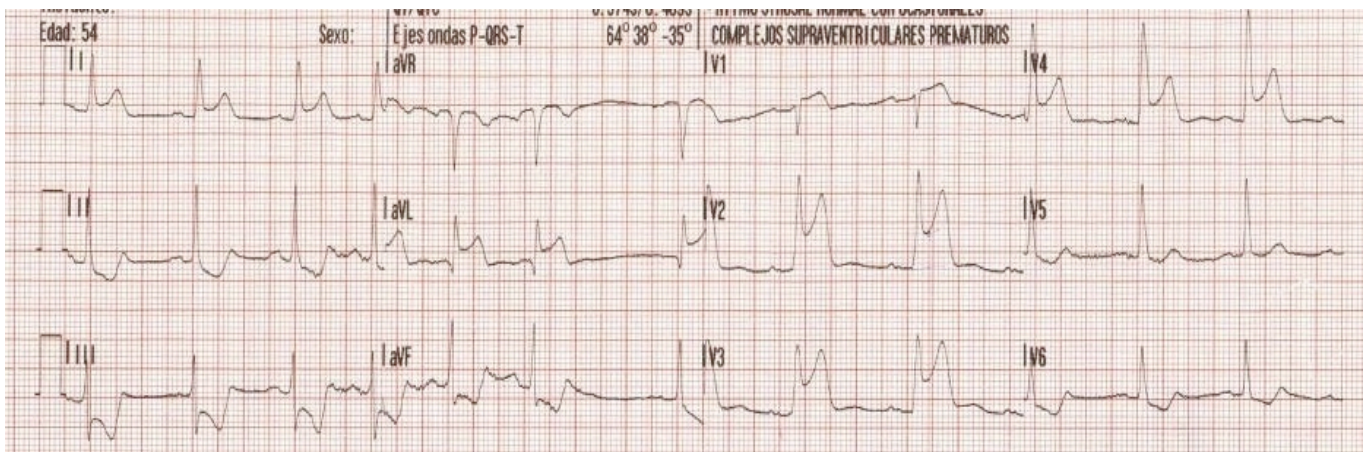


Figura 14. Trazado ECG paciente 142 pre-angioplastia.

Ejemplo de **IAM anteroseptal** que cumple el criterio de **distorsión** por pérdida de la onda S en V2 y 3 (dos derivaciones).

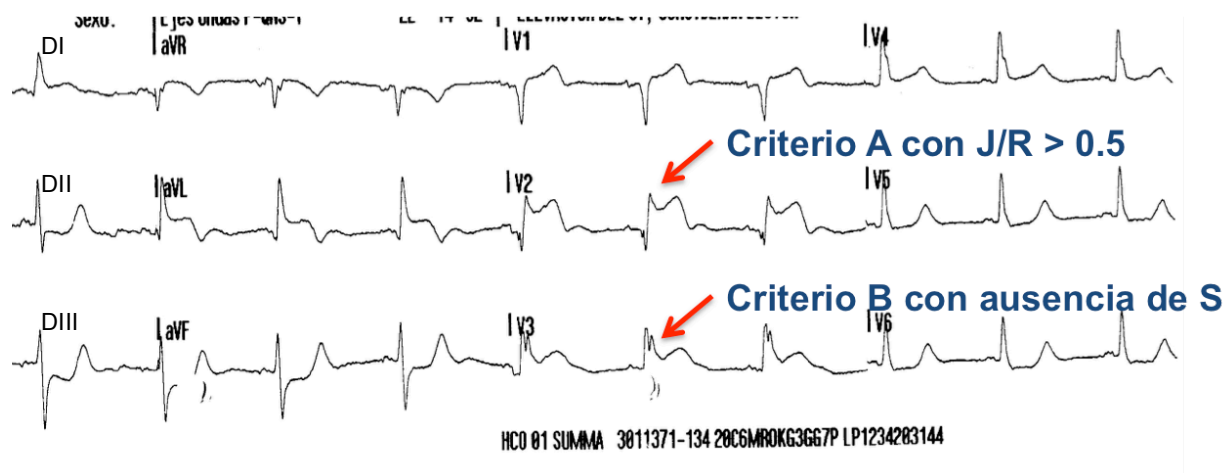


Figura 15. Trazado ECG paciente nº 100 preangioplastia.

Ejemplo de IAM anterosseptal que cumple criterios de distorsión por un criterio A en V2 y otro B en V3.

En un 17.2% de los casos (30 pacientes) del total de pacientes encontramos la existencia de una sola derivación que cumplía alguno de los criterios de distorsión, bien tipo A o B, que correspondería con el grupo descrito por Birnbaum como grado de ischemia 2.5. Entre estos pacientes, el criterio A duplicó ampliamente en frecuencia al tipo B (figura 16). En las figuras 17 y 18 se muestran ejemplos de pacientes con IG 2.5.

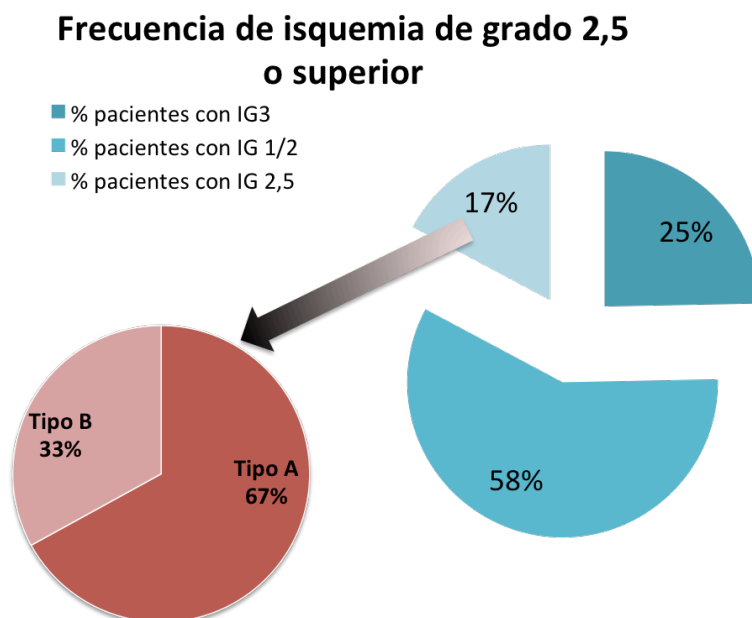


Figura 16. Porcentaje de pacientes con ischemia grado 2.5, frente a aquellos con IG3 o a los pacientes sin distorsión, con IG 1 o 2. De entre los pacientes con IG2.5, el tipo más frecuente ampliamente fue el tipo A.

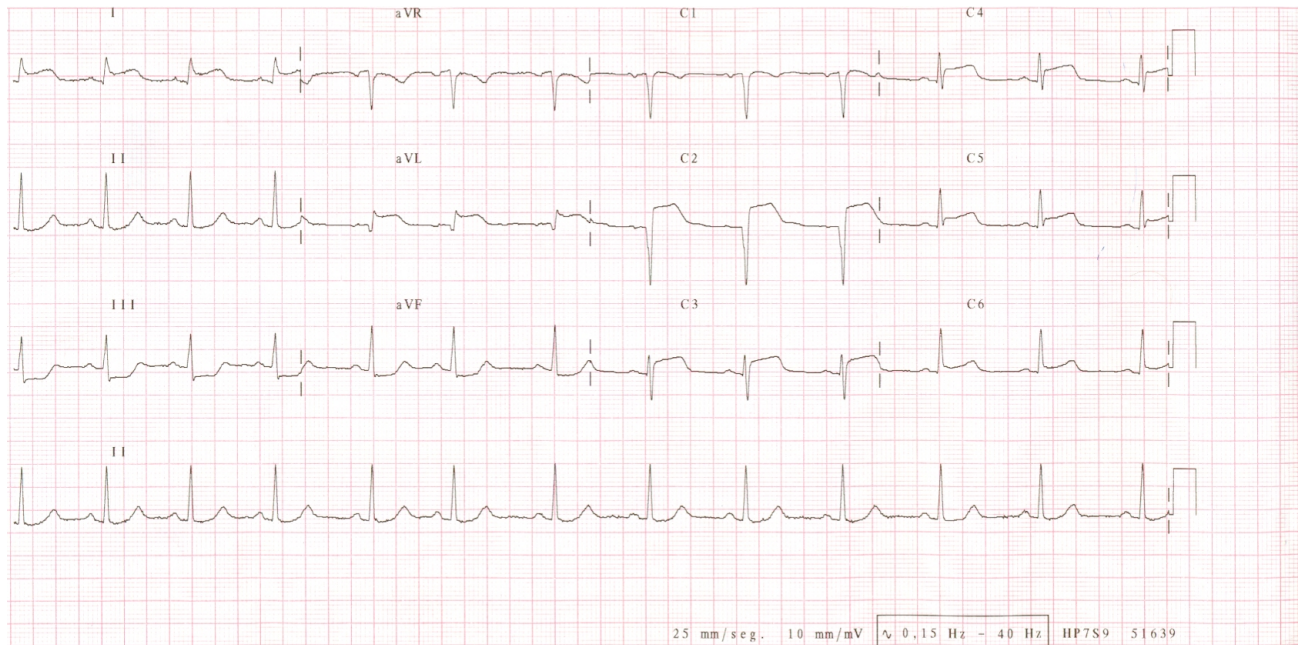


Figura 17. Trazado ECG paciente nº 2 inicial.

Ejemplo de **IAM anterolateral con IG 2.5**, ya que sólo presenta la característica de relación punto J/ onda R ≥ 0.5 en una derivación, AVL.

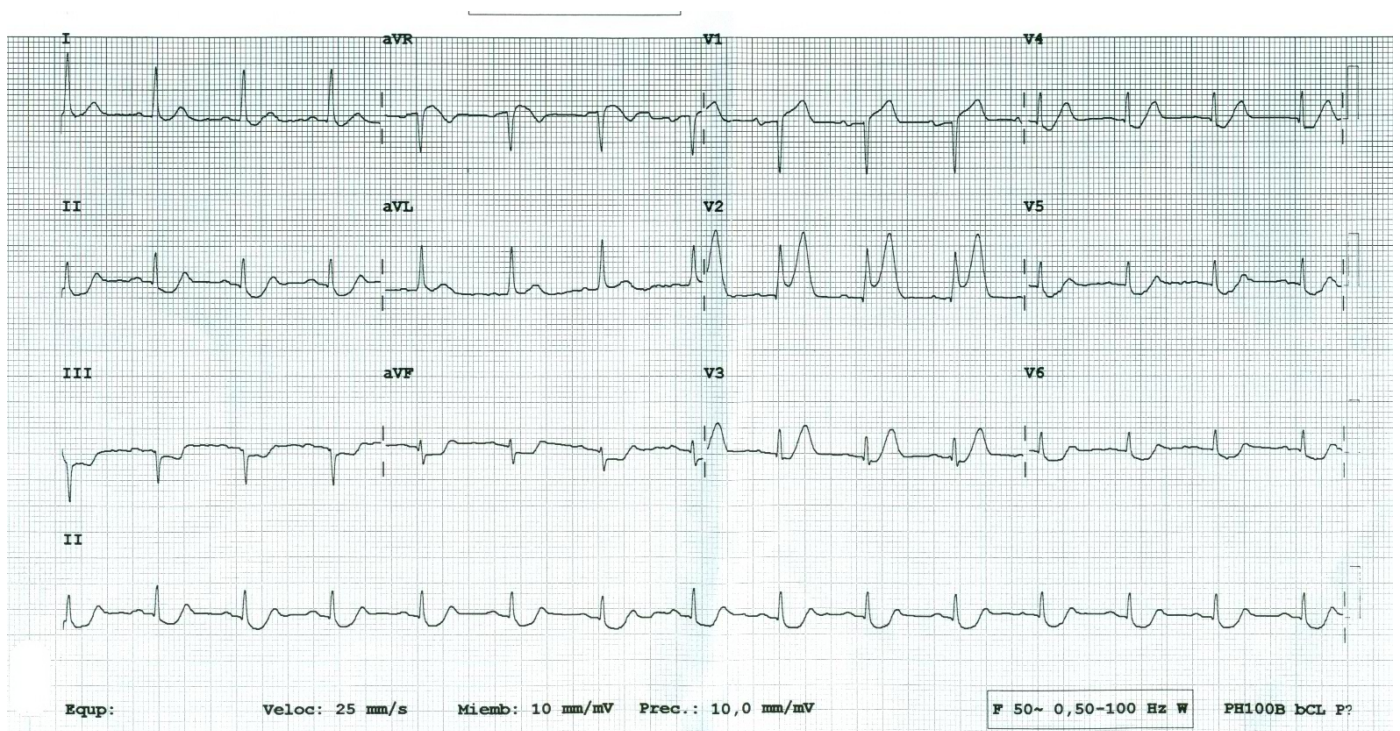


Figura 18. Trazado ECG paciente nº 56 inicial.

Ejemplo de **IAM anterior con IG 2.5** al presentarse únicamente el criterio de pérdida de S en precordiales derechas (V1-3) en V2. El resto de derivaciones no cumplen ningún criterio.

En lo que respecta a los pacientes con bloqueo completo de rama derecha del haz de Hiss (BCRDHH), encontramos en la muestra a 10 pacientes, un 5.7% del total, de los cuales 4 de ellos cumplían el criterio A de distorsión, frente a 6 que no lo cumplían. Se realizaron análisis de sensibilidad incluyendo y excluyendo a este grupo de pacientes, sin encontrar diferencias entre ambos resultados.

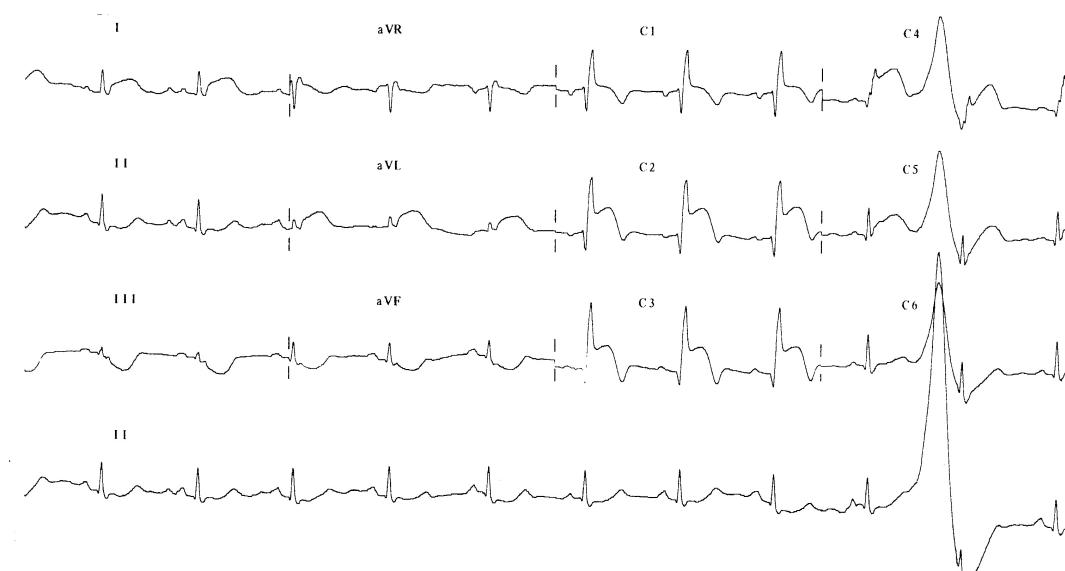


Figura 19. Trazado ECG paciente nº 190 preangioplastia.

Ejemplo de IAM anterior sobre BCRDHH en el que se cumplen criterios de distorsión. En la mayoría de estos casos vamos a tener una mínima onda S no valorable, que no va a sobrepasar la línea isoelectrica, pero en este ejemplo, se cumple el criterio de relación punto J/ onda R ≥ 0.5 en tres derivaciones, V2, 3 y 4, por lo que cumple con las premisas de distorsión, a pesar de que estamos hablando de la r'.

Evolución temporal de la distorsión del QRS

En 122 pacientes pudimos analizar la presencia de distorsión tanto en el ECG de inclusión como en el ECG previo a la angioplastia. En el primer ECG, 23 pacientes presentaban distorsión, de los cuales 9 no cumplían criterios en el ECG preangioplastia. A su vez, de los 90 pacientes sin distorsión en el primer ECG, 9 cumplieron criterios en el ECG preangioplastia. No se encontraron criterios de distorsión en ningún ECG tras la angioplastia.

Otras variables electrocardiográficas

Las características basales de la muestra se representan en la tabla 1. No se encontraron diferencias en la frecuencia cardíaca, PR ni QRS inicial o preangioplastia. Sin embargo los pacientes con distorsión tenían una mayor elevación del segmento ST, siendo casi el doble tanto la suma del ST en cara anterior como la suma del ST total, con sendos valores de $p < 0.001$.

Características clínicas

No existieron diferencias en lo que respecta a los factores de riesgo, edad o sexo de los pacientes. En cuanto al grado Killip al ingreso tampoco existieron diferencias significativas. Sí que existieron diferencias en lo que respecta al tratamiento con metoprolol, habiendo más distorsión en el grupo que no recibió metoprolol intravenoso.

	Sin Distorsión n=131	Distorsión n=43	Valor de p
Edad (media años)	58.8 ± 2.1	57.3 ± 3.4	0.466
Varones (%)	111 (84.7)	41 (95.3)	0.069
Índice de masa corporal	27.8 ± 0.6	27.1	0.253
Hipertensión (%)	61 (46.5)	17 (39.5)	0.424
Dislipemia (%)	59 (45.0)	18 (41.8)	0.717
Diabetes (%)	26 (19.8)	7 (16.3)	0.562
Tabaquismo (%)	69 (52.6)	23 (53.5)	0.305
FC inicial (lpm)	79 ± 13	83 ± 21	0.186
Segmento PR (ms)	173 ± 63	164 ± 35	0.341
Elevación ST anterior inicial (mm)	11.5 ± 5.6	20.4 ± 14.9	<0.001
Elevación total ST (mm)	11.8 ± 5.8	21.5 ± 16.8	<0.001
Metoprolol (%)	69 (52.7)	14 (32.6)	0.021
Tiempo dolor- balón (minutos)	198.1 ± 69.1	185.1 ± 60.6	0.269
Killip I al ingreso (%)	122 (74.1)	38 (88.4)	0.322
Duración QRS (ms)	90.6 ± 19.6	90.2 ± 17.0	0.911

Tabla 1. Diferencias con respecto a las características basales de la muestra. (%): porcentaje; lpm: latidos por minuto; ms: milisegundos; mm: milímetros.

En lo que respecta a la coronariografía y angioplastia (tabla 2), no existieron diferencias entre las distintas variables analizadas. El tratamiento con antiagregantes (AAS, clopidogrel e inhibidores IIb-IIIa) fue similar en ambos grupos. Vemos como en ambos casos el vaso más afectado fue la arteria descendente anterior en sus segmentos proximal y medio. En la mayor parte de los pacientes la arteria estaba completamente cerrada al iniciar el intervencionismo, consiguiendo

un TIMI 3 tras la angioplastia en más del 70%. En casi la totalidad de los pacientes se implantó algún stent, de ellos el más usado, en un 73.7% de los casos fue de tipo liberador de drogas frente al 26.3% de los casos en los que se implantó un stent desnudo. En el análisis del resultado de la angioplastia primaria, no encontramos diferencias en el flujo TIMI post-APTC, obteniéndose flujo TIMI 2 o 3 en el 98% de ambos grupos.

	Sin distorsión n=131	Con distorsión n=43	Valor de p
AAS (%) ^a	127 (98.4)	41 (95.3)	0.241
Clopidogrel/prasugrel (%) ^a	127 (98.4)	42 (97.7)	0.730
Anti IIbIIIa (%)	97 (75.2)	35 (81.4)	0.407
Tromboaspiración (%)	107 (83)	39 (90)	0.221
Lesión culpable (%)			0.365
•DA proximal	36 (28.4)	13 (31.7)	
•DA media	73 (57.4)	27 (65.9)	
•DA distal	15 (11.8)	1 (2.4)	
•Diagonal	2 (1.6)	0 (0)	
•Cx/ACD	1 (0.8)	0 (0)	
TIMI pre APTC (%)			0.430
0	97 (74.1)	35 (81.4)	
1	8 (6.1)	3 (7.0)	
2	19 (14.5)	5 (11.6)	
3	7 (5.3)	0 (0)	
TIMI post APTC (%)			0.919
0	0 (0)	0 (0)	
1	2 (1.8)	1 (2.3)	
2	36 (27.8)	11 (25.6)	
3	93 (70.4)	31 (72.1)	
Tipo de intervencionismo (%)			0.598
No APTC	1 (0.8)	0 (0)	
APTC-BMS	29 (22.6)	13 (30.2)	
APTC-DES	96 (75)	30 (69.8)	
APTC-balón	2 (1.6)	0 (0)	

Tabla 2. Diferencias con respecto al intervencionismo coronario en los pacientes con/sin distorsión. ^a administración del fármaco previo al intervencionismo; %: porcentaje; AAS: ácido acetilsalicílico; DA: descendente anterior; Cx: circunfleja; ACD: arteria coronaria derecha; APTC: angioplastia coronaria percutánea; BMS: *bare metal stent*; DES: *drug eluting stent*.

Los eventos clínicos y hallazgos de laboratorio aparecen en la tabla 3. Para ello, los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria. La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo con distorsión (6.8 vs 5.3 días, $p=0.018$). Los eventos cardiovasculares mayores (incluyendo muerte, arritmias malignas, reinfarto y shock cardiogénico) tuvieron una tendencia no significativa a ser más frecuentes en el grupo con distorsión. La elevación máxima de CPK fue significativamente mayor en los pacientes con IG3, así como el área bajo la curva.

	Sin distorsión n=131	Distorsión n=43	Valor de p
Killip máximo en las primeras 24 horas (%)			0.344
1	113 (86.3)	34 (79.1)	
2	15 (11.5)	6 (14)	
3	2 (1.5)	1 (2.3)	
4	1 (0.8)	2 (4.6)	
Killip máximo durante el ingreso (%)			0.290
1	109 (85.2)	32 (76.2)	
2	15 (11.7)	7 (16.7)	
3	3 (2.3)	1 (2.4)	
4	1 (0.8)	2 (4.7)	
Estancia hospitalaria (días)	5.3 ± 2.4	6.8 ± 5.5	0.017
MACE (%)	6 (4.6)	5 (11.6)	0.108
Desde las 24 horas hasta el alta:			
Arritmias malignas			
•TVNS	6 (4.6)	3 (7)	
•TVS	0 (0)	0 (0)	
•FV	0 (0)	0 (0)	
Killip 3 ó 4	3 (2.3)	3 (7)	
ReIAM	1 (0.8)	0 (0)	
Muerte	0 (0)	0 (0)	
Primeras 24 horas			
Arritmias malignas			
•TVNS	56 (42.8)	17 (39.5)	
•TVS	1 (0.8)	2 (4.7)	
•FV	3 (2.3)	2 (4.7)	
Killip 3 ó 4	4 (3.1)	3 (7)	
ReIAM	0 (0)	0 (0)	
Muerte	0 (0)	0 (0)	

CPK (U/L)	2486 ± 1335	4471 ± 1564	<0.001
CPK (AUC)	49.859 ± 18.191	82.543 ± 30.769	<0.001

Tabla 3. Eventos clínicos y marcadores de laboratorio. MACE: eventos cardiovasculares mayores; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; TVS: taquicardia ventricular sostenida; FV fibrilación ventricular; ReIAM: re- infarto agudo de miocardio; CPK: Creatin fosfoquinasa; U:unidades; L:litro. La incidencia de shock cardiogénico es descrito como la proporción Killip IV.

La relación entre la existencia de IG3 y los datos obtenidos a partir de la RM realizada a los 7 días post-IAM de los pacientes se muestran, de forma no ajustada, en la tabla 4. No existieron diferencias significativas con respecto a la masa miocárdica, volumen telediastólico ni miocardio salvado final. La fracción de eyección fue menor de forma significativa en el grupo de pacientes con distorsión en el ECG (41.5 % vs 46.3%, $p<0.010$). En las figuras 20 a 22 aparecen ejemplos de los estudios realizados a pacientes con y sin distorsión.

La detección de áreas de realce tardío, indicativo de áreas de necrosis miocárdica, fue significativamente mayor en los pacientes con IG3 (30.3 vs 19.4%, $p<0.010$), así como el área de edema, que identifica el área de miocardio en riesgo (38.7 vs 28.3%, $p<0.010$) (figura 23).

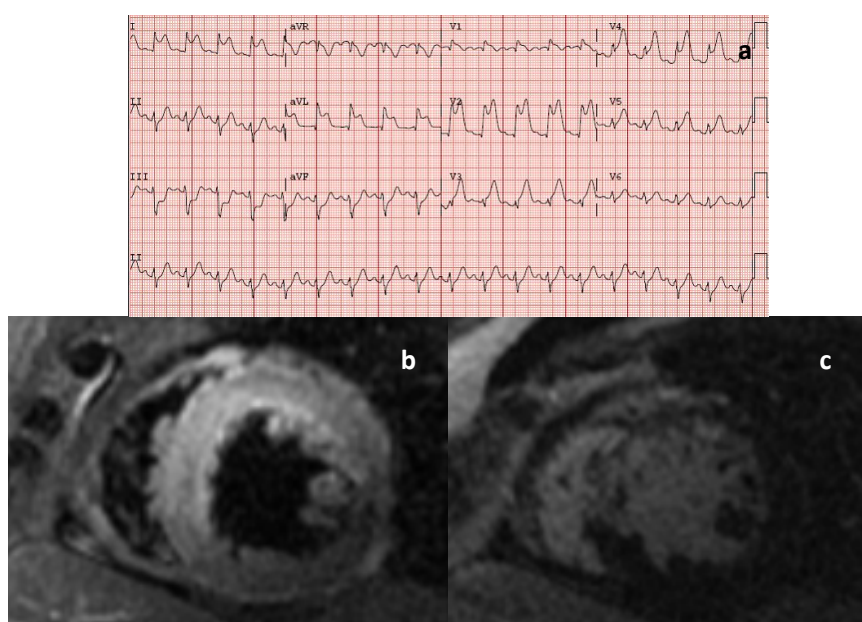


Figura 20. Paciente 46 en el que existe distorsión en 4 derivaciones del ECG preangioplastia (a). Vemos la amplia zona de edema en imágenes en T2 (b) como zonas más blancas y brillantes con respecto al resto del miocardio, correspondientes a la zona del

septo y cara anterior. En la imagen de realce tardío (c) podemos apreciar que el área necrótica se ha restringido los segmentos septales anteriores, donde es casi transmural, con escasa afectación de la cara anterior donde existe un remanente de necrosis subendocárdica.

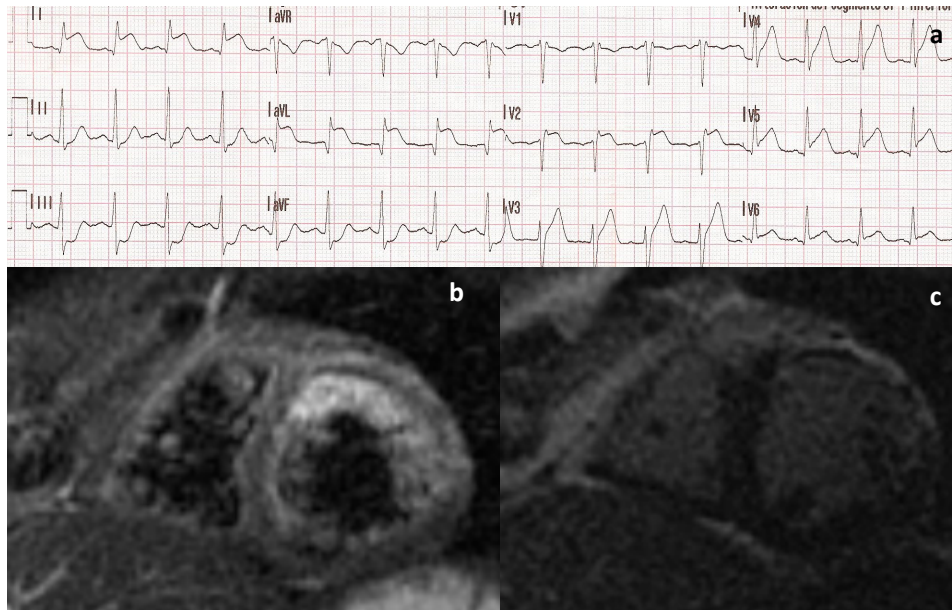


Figura 21. ECG preangioplastia correspondiente al paciente número 77 en el que existe distorsión en dos derivaciones (a). Podemos apreciar las áreas de edema en la cara anterior como zona de miocardio en riesgo (b) y la zona de necrosis, extensa pero a nivel subendocárdico(c).

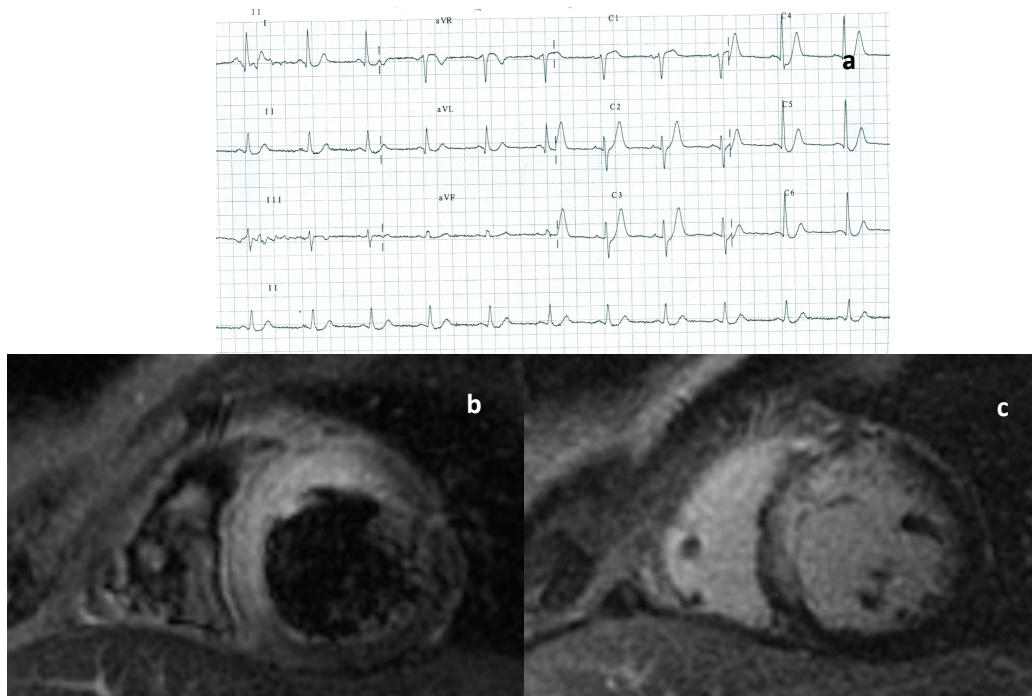


Figura 22. ECG inicial de nuestro paciente número 29 en el que no se cumplen criterios de distorsión, encontrándose en una fase muy inicial del IAM (grado 1), en el que vemos las imágenes en T2 (b) en las que el edema aparece en la región anteroseptal, respetando en mayor medida el subepicardio. En la imagen c se muestra la necrosis mediante el realce tardío.

	Sin distorsión n=131 (media (95%IC))	Distorsión n=43 (media (95%IC))	Valor de P
VTDVI (ml)	168 (162-174.1)	178 (165-190.3)	0.121
VTSVI (ml)	91.7 (86.5-96.9)	106 (95.2-116.9)	0.010
FEVI(%)	46.3 (44.7-47.9)	41.5 (38.5-44.4)	0.004
Masa VI (g)	110.1 (105.8-114.5)	114.2 (106.1-122.2)	0.368
Tamaño IAM (%)	19.4 (17.4-21.4)	30.3 (26-34.6)	<0.001
Área en riesgo (%)	28.3 (26.3-30.2)	38.7 (35.3-42.0)	<0.001
Miocardio salvado (%)	33.7 (29.4-38)	25.8 (17.7-33.9)	0.076

Tabla 4. Relación de datos de RM en función de la presencia de distorsión en el electrocardiograma.

IC: intervalo de confianza; VTDVI: volumen telediastólico ventrículo izquierdo; ml: mililitros; VTSVI: volumen telesistólico ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; g:gramos IAM: infarto agudo de miocardio; %: porcentaje del total de miocardio.

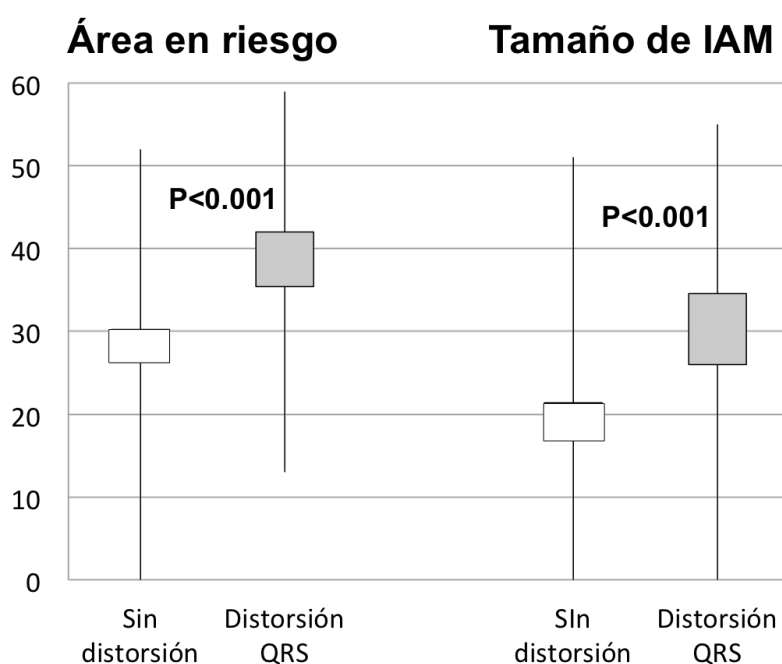


Figura 23. Diferencias con respecto al tamaño de infarto y área en riesgo entre pacientes con y sin distorsión. Medidas en porcentaje con respecto al total de la masa del ventrículo izquierdo.

Se realizó un estudio de regresión múltiple incluyendo las variables clínicas y electrocardiográficas relevantes, con el fin de ajustar los datos y establecer

coeficientes de influencia en la variación de los datos analizados. Se incluyeron en las ecuaciones de regresión las variables de estratificación del estudio primario (sexo, edad, diabetes mellitus y tiempo dolor-balón), así como por la administración o no del tratamiento valorado en el estudio METOCARD (metoprolol iv), de forma conjunta con otros factores de riesgo clásicos para cardiopatía isquémica. Además de estos parámetros, fueron incluidos en la ecuación la elevación del ST en derivaciones de cara anterior y la clase Killip de ingreso, junto con la presencia de distorsión en el QRS.

El análisis de regresión múltiple mostró que únicamente la clase Killip al ingreso, la hipertensión arterial y la distorsión del QRS fueron predictores independientes del tamaño de infarto y área en riesgo. La distorsión del QRS supuso un incremento significativo del tamaño de la necrosis del 8.8% de la masa del ventrículo izquierdo y un 9.6 % de área en riesgo (tabla 5 y 6). La fracción de eyección fue un 2.5% menor en el grupo de IG3, sin alcanzar significación estadística. El único predictor independiente de la FEVI fue la clase Killip al ingreso (tabla 7).

	Coeficiente	IC 95%	Valor de P
Distorsión	8.79	4.34-13.24	<0.001
Edad	0.01	-0.16-0.18	0.926
Sexo	3.25	-2.28-8.78	0.248
IMC	0.12	-0.38-0.62	0.629
Hipertensión	-4.33	-8.29-(-0.37)	0.032
Dislipemia	-0.14	-3.63-3.35	0.937
Diabetes	-3.27	-7.93-1.39	0.168
Tiempo dolor balón	-0.01	-0.03-0.02	0.849
Killip al ingreso	13.78	7.11-20.44	<0.001
Metoprolol	-1.36	-4.87-2.14	0.444
Elevación ST cara anterior	0.15	-0,05-0,35	0.132
Constante	13.49	-5.94-32.91	0.172

Tabla 5. Predictores independientes del tamaño de IAM tras el análisis de regresión múltiple. Análisis de regresión. IC: Intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal. n= 174, valor de p <0.0001, $R^2 = 0.3162$

	Coeficiente	IC 95%	Valor de P
Distorsión	9.56	5.35-13.75	<0,001
Edad	-0.03	-0.19-0.13	0.746
Sexo	-2.15	-7.5-3.2	0.427
IMC	0.11	-0.37-0.58	0.659
Hipertensión	-4.67	-8.4-(-0.93)	0.015
Dislipemia	-0.56	-3.87-2.76	0.741
Diabetes	-3.14	-7.54-1.25	0.160
Tiempo dolor balón	-0.01	-0.03-0.02	0.562
Killip al ingreso	9.92	3.64-16.2	0.002
Metoprolol	-0.86	-4.18-2.46	0.609
Elevación ST cara anterior	0.89	-0.1-0.28	0.352
Constante	13.48	-5.94-32.91	0.001

Tabla 6. Predictores independientes del área en riesgo tras el análisis de regresión múltiple. Análisis de regresión. IC: Intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal. n= 173, valor de p <0.0001, $R^2 = 0.2905$.

	Coefficiente	IC 95%	Valor de P
Distorsión	-2.53	-6.01-0.94	0.152
Edad	0.01	-0.13-0.14	0.938
Sexo	-3.14	-7.62-1.23	0.156
IMC	0.12	-0.26-0.52	0.512
Hipertensión	2.67	-0.42-5.76	0.091
Dislipemia	-1.18	-3.93-1.56	0.396
Diabetes	1.93	-1.71-5.57	0.297
Tiempo dolor balón	-0.01	-0.02-0.02	0.951
Killip al ingreso	-10.16	-15.35-(-4.96)	<0.001
Metoprolol	2.12	-0.62-4.87	0.128
Elevación ST cara anterior	-0.15	-0.3-0.01	0.061
Constante	45.76	30.57-60.95	<0.001

Tabla 7. Determinantes de la fracción de eyección de VI, incluyendo la elevación del ST en cara anterior en el análisis de regresión. IC: Intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

n= 173, valor de p <0.0001, $R^2 = 0.2424$

Todas las regresiones se repitieron incluyendo la suma total de elevación ST en vez de la suma de ST anterior, siendo los resultados totalmente superponibles con coeficientes similares.

	Coefficiente	IC 95%	Valor de P
Distorsión	9.47	4.99-13.94	<0.001
Edad	0.01	-0.16-0.18	0.946
Sexo	3.38	-2.18-8.93	0.231
IMC	0.09	-0.41-0.60	0.709
Hipertensión	-4.23	-8.21-(-0.24)	0.038
Dislipemia	-0.19	-3.71-3.31	0.912
Diabetes	-3.55	-78.24-1.14	0.137
Tiempo dolor balón	-0.00	-0.03-0.02	0.836
Killip al ingreso	14.12	7.43-20.81	<0.001
Metoprolol	-1.44	-4.97-2.09	0.421
Elevación ST total	0.07	-0.12-0.24	0.478
Constante	15.42	-4.03-34.87	0.120

Tabla 8. Predictores independientes del tamaño del IAM, incluyendo la elevación del ST total en el análisis de regresión. IC: Intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

n= 174, valor de p <0.0001, $R^2 = 0.3085$

	Coeficiente	IC 95%	Valor de P
Distorsión	10.07	5.85-14.28	<0,001
Edad	-0.03	-0.19-0.13	0,737
Sexo	-2.09	-7.44-3.28	0,444
IMC	0.07	-0.39-0.56	0,721
Hipertensión	-4.58	-8.33-(-0.84)	0,017
Dislipemia	-0.59	-3.92-2.73	0,726
Diabetes	-3.36	-7.78-1.05	0,135
Tiempo dolor balón	-0.01	-0.03-0.02	0,555
Killip al ingreso	10.17	3.88-16.45	0,002
Metoprolol	-0.92	-4.24-2.40	0,585
Elevación ST total	0.02	-0.14-0.19	0,775
Constante	32.44	-5.94-32.91	0,001

Tabla 9. Predictores independientes del área de miocardio en riesgo, incluyendo la elevación del ST total en el análisis.

n= 173, valor de p <0.0001, $R^2 = 0.2869$

	Coeficiente	IC 95%	Valor de P
Distorsión	-2.99	-6.49-0.51	0.094
Edad	-0.01	-0.12-0.14	0.913
Sexo	-3.31	-7.76-1.14	0.144
IMC	0.15	-0.24-0.54	0.453
Hipertensión	2.60	-0.51-5.71	0.101
Dislipemia	-1.13	-3.89-1.63	0.420
Diabetes	2.12	-1.55-5.79	0.256
Tiempo dolor balón	-0.00	-0.02-0.02	0.964
Killip al ingreso	-10.42	-15.64-(-5.20)	<0.001
Metoprolol	2.18	-0.59-4.94	0.122
Elevación ST total	-0.08	-0.22-0.06	0.244
Constante	44.35	29.11-59.58	<0.001

Tabla 10. Determinantes de la fracción de eyección de VI, incluyendo la elevación del ST total en el análisis.

n= 173, valor de p <0.0001, R² = 0.2319

Isquemia grado 2.5

Se analizó la influencia de la distorsión en solo una derivación, es decir, los pacientes con IG 2.5, en los que la literatura previa aportaba muchas dudas. Para ello, se repitió el análisis diferenciando a este grupo de pacientes.

La isquemia grado 2.5 en el ECG resultó ser un predictor de un área de necrosis un 5.3% mayor que en ausencia de distorsión (p=0.03) (tabla 11), y un 3.5% más de área en riesgo (tabla 12), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Los resultados con respecto a la FEVI se mantuvieron similares, así como la significación para los pacientes que sí que tenían distorsión en 2 o más derivaciones (tabla 13).

	Coeficiente	CI 95%	Valor de P
Distorsión 1 d	5.33	0.54-10.13	0.030
Distorsión ≥ 2 d	9.86	5.22-14.5	<0.001
Edad	0.03	-0.14-0.2	0.732
Sexo	4.01	-1.51-9.53	0.154
IMC	0.19	-0.31-0.69	0.457
Hipertensión	-4.74	-8.69-(-0.81)	0.019
Dislipemia	0.45	-3.05-3.94	0.799
Diabetes	-3.3	-7.92-1.33	0.162
Tiempo síntomas-balón	-0.003	-0.03-0.02	0.796
Killip al ingreso	13.29	6.66-19.92	0.000
Metoprolol	-1,3	-4.77-2.2	0.465
Elevación ST anterior	0.13	-0.06-0.34	0.168
Constante	8.67	-11.2-28.55	0.390

Tabla 11. Predictores independientes del tamaño de IAM tras análisis de regresión múltiple diferenciando entre isquemia grado 2,5 e isquemia grado 3.

CI: intervalo de confianza; Distorsión 1 d: grado de isquemia 2,5 con distorsión en sólo una derivación; Distorsión ≥ 2 d: isquemia grado 3 con distorsión en dos o más derivaciones; IMC: índice de masa corporal. Los resultados con respecto a la elevación del ST total fueron similares.

n= 174, p value <0.0001, $R^2 = 0.3302$.

	Coeficiente	CI 95%	Valor de P
Distorsión 1 d	3.49	-1.05-8.03	0.131
Distorsión ≥ 2 d	10.45	6.06-14.8	<0.001
Edad	-0.01	-0.17-0.15	0.871
Sexo	-1.64	-7.01-3.73	0.546
IMC	0.15	-0.33-0.63	0.545
Hipertensión	-4.96	-8.69-(-1.22)	0.010
Dislipemia	-0.13	-3.46-3.21	0.941
Diabetes	-3.17	-7.56-1.22	0.156
Tiempo síntomas-balón	-0.01	-0.03-0.02	0.510
Killip al ingreso	9.59	3.32-15.87	0.003
Metoprolol	-0.84	-4.15-2.47	0.616
Elevación ST anterior	0.08	-0.11-0.26	0.424
Constante	28.15	9.30-47.00	0.004

Tabla 12. Predictores independientes del área en riesgo tras análisis de regresión múltiple diferenciando entre isquemia grado 2,5 e isquemia grado 3.

CI: intervalo de confianza; Distorsión 1 d: grado de isquemia 2,5 con distorsión en sólo una derivación; Distorsión ≥ 2 d: isquemia grado 3 con distorsión en dos o más derivaciones; IMC: índice de masa corporal. Los resultados con respecto a la elevación del ST total fueron similares.

n= 173, p value <0.0001, $R^2 = 0.2987$.

	Coeficiente	CI 95%	Valor de P
Distorsión 1 d	-3.12	-6.88-0.63	0.103
Distorsión ≥ 2 d	-2.84	-6.48-0.78	0.123
Edad	-0.00	-0.14-0.13	0.922
Sexo	-3.73	-8.17-0.71	0.099
IMC	0.10	-0.31-0.49	0.651
Hipertensión	2.91	-0.18-6.01	0.065
Dislipemia	-1.46	-4.22-1.3	0.297
Diabetes	1.91	-1.71-5.54	0.299
Tiempo síntomas-balón	-0.00	-0.02-0.02	0.983
Killip al ingreso	-9.88	-15.07-(-4.69)	<0.001
Metoprolol	2.10	-0.64-4.83	0.132
Elevación ST anterior	-0.15	-0.3-0.01	0.066
Constante	48.67	33.07-64.26	<0.001

Tabla 13. Predictores independientes de la fracción de eyección tras análisis de regresión múltiple diferenciando entre isquemia grado 2,5 e isquemia grado 3.

CI: intervalo de confianza; Distorsión 1 d: grado de isquemia 2,5 con distorsión en sólo una derivación; Distorsión ≥ 2 d: isquemia grado 3 con distorsión en dos o más derivaciones; IMC: índice de masa corporal. Los resultados con respecto a la elevación del ST total fueron similares.

n= 173, valor de p <0.0001, $R^2 = 0.2514$.

6. Discusión

6.1 Conceptos generales, aplicación de criterios, población seleccionada

Este trabajo muestra la existencia de una fuerte relación entre el hallazgo de distorsión en la porción final del QRS y el tamaño definitivo del miocardio infartado. La frecuencia de aparición de IG3, que fue de casi un 25% de los casos, se corresponde con la incidencia encontrada en los estudios que muestran los criterios de análisis más exhaustivos^{15,16}.

Uno de los primeros escollos que podemos encontrar a la hora de la detección de IG3 y de su aplicación a la clínica es precisamente la cumplimentación adecuada de los criterios, de fácil visualización una vez asimilados por el facultativo, pero muy desconocidos actualmente en la práctica médica general. Un incremento en su divulgación, docencia y práctica, fundamentalmente en los primeros años de residencia de Cardiología, sería importante a la hora de su implantación, al menos en la versión simplificada¹⁶. Mostramos a continuación varios ejemplos encontrados en nuestra muestra de pacientes con IAM anterior que pudiesen llevar a equívoco (figuras 24 y 25). En estos pacientes, a pesar de un ECG llamativo, no se cumplían los criterios de distorsión que hemos podido apreciar en los ECG anteriormente expuestos.

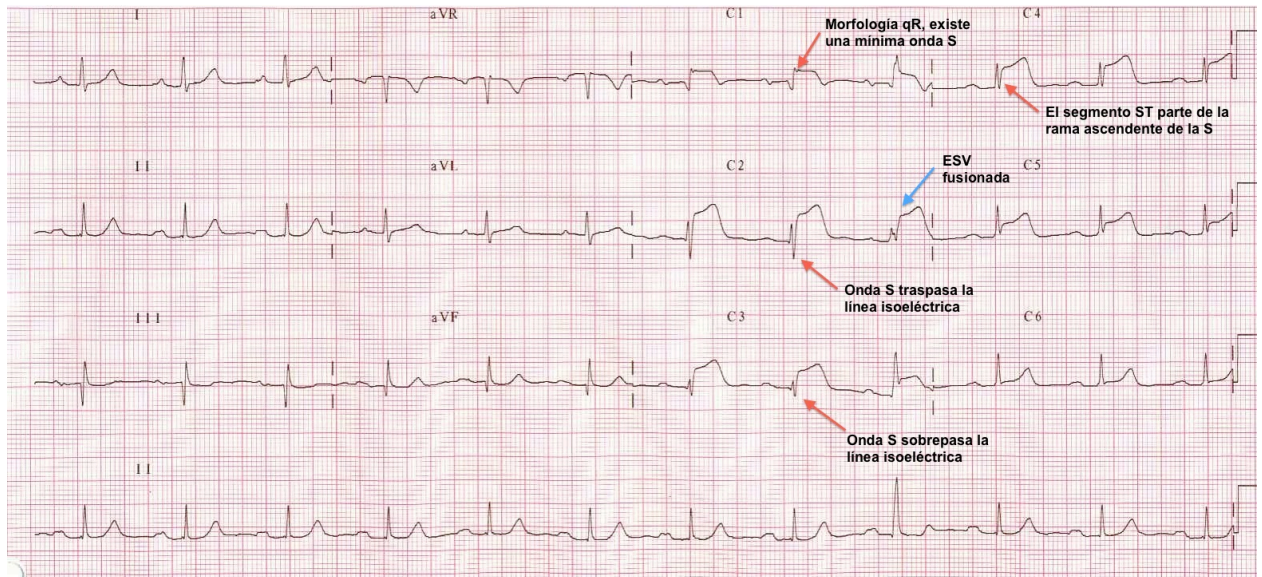


Figura 24. Trazado ECG paciente nº 150 pre-angioplastia. Ejemplo de IAM anterior sin cumplir criterios de distorsión, a pesar de lo llamativo del trazado. En las derivaciones V2-3, con morfología rS, la S traspasa la línea isoelectrica, por lo que no cumplen esta condición. En V2-V4, el segmento ST parte de la rama ascendente de la onda S, no de la descendente de la R, por lo que tampoco cumple el primer criterio. En V1, que a priori sí que podría cumplir este criterio de relación $J/R > 0.5$, si lo apreciamos de cerca vemos que realmente existe una mínima onda S. En cualquier caso, si esta mínima deflexión pasase inadvertida, tampoco el ECG completo se podría considerar que tuviese distorsión al sólo interpretarlo en esta única derivación, ya que son necesarias al menos 2 de ellas. ESV: extrasístole ventricular.

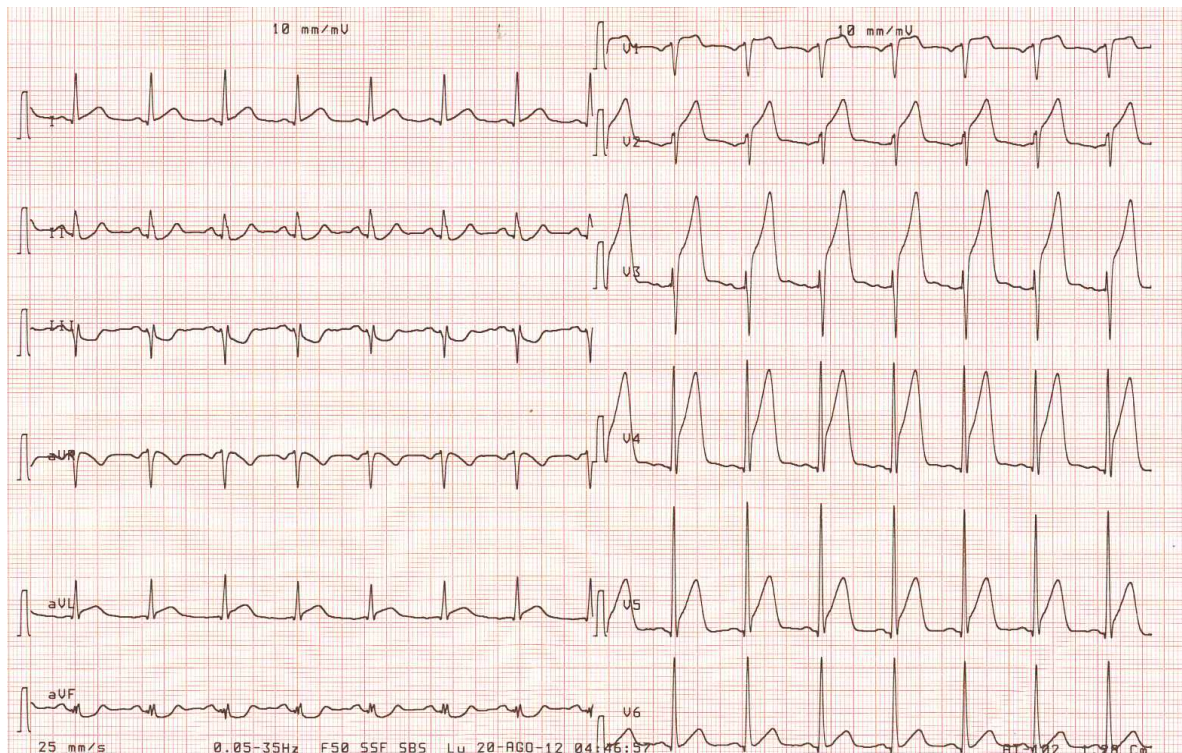


Figura 25. Trazado ECG paciente nº 267 inicial. Ejemplo IAM anterior sin cumplir criterios de distorsión. ECG muy precoz en el que aún se pueden apreciar las ondas T altas y picudas. La elevación del segmento ST en todas las derivaciones precordiales en las que está presente, parte de la porción ascendente de la onda S, por lo que no existe distorsión.

Los mostrados en estos ejemplos podrían ser la fuente de error más frecuente en la interpretación de los registros. Es importante que en el caso de cumplir el criterio A (recordamos de relación entre el punto J y el pico de la onda R > 0.5), el punto J y por tanto el ST debe partir de la porción descendente de la onda R, y no de una porción ascendente de una onda S incipiente. También debemos tener en cuenta a la hora de su medición el hacer hincapié en el hecho de que en caso de existir onda Q, el complejo debe ser qR, es decir, la onda Q no debe ser mayor que la onda R, puesto que en ese caso ya estaríamos hablando de una mayor área de necrosis, o al menos de silencio eléctrico, que no nos permitiría una adecuada valoración. En ocasiones, aparecen en el ECG de pacientes con una isquemia aguda severa ondas Q transitorias. Se ha observado que, si alrededor de un área necrótica existe una zona isquémica importante, en riesgo de necrosis, la onda Q puede no aparecer en el ECG, ya que estaría siendo ocultada por la onda de isquemia, sin embargo en caso de que el área isquémica que rodea a la necrótica sea pequeña, pueden aparecer las ondas Q, a pesar de un menor tamaño de IAM. De esta manera, las ondas Q podrían aparecer o desaparecer según la evolución del IAM ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Con respecto al criterio B, en el que existe una pérdida de la onda S en derivaciones V1-3, la porción descendente de la R no puede traspasar la línea isoelectrica, puesto que en ese caso no se estaría cumpliendo. En la aplicabilidad de este criterio, que refleja incluso de una forma más precisa la alteración en la porción final del QRS, es conveniente tener en cuenta el eje cardiaco. En caso de desviación del eje a la izquierda, podría ser extensible a las precordiales V4 y 5, en función de si la derivación inmediatamente adyacente sigue teniendo una onda S que traspase la línea isoelectrica. En ese caso asumiríamos que la derivación anterior también la tenía y la ha perdido, por lo que se cumpliría el criterio. En V6, al no tener una derivación más en el ECG de superficie habitual, no podríamos aplicarlo.

Otro punto importante es el momento en que se realiza el ECG al paciente. Al ser una alteración de fase aguda indicativa de isquemia severa, su transitoriedad en el que tiempo hace que pueda no llegar a capturarse en el instante en el que se realiza el ECG. En cualquier caso, esta limitación de medición es universal para todos los estudios realizados a este respecto. En nuestro caso encontramos que un 70.5% de los pacientes mostraron IG3 desde el ECG practicado inicialmente, mientras que en un 29.5% de los casos la IG3 apareció en el 2º ECG, realizado preAPTC. Aunque éste es un dato interesante a valorar, hay que analizarlo con sus limitaciones, ya que existieron pacientes en los que sólo dispusimos de uno de los dos ECGs, y porque en muchos de ellos no se reseñó el tiempo transcurrido entre uno y otro. Además esta severidad de la isquemia puede no sólo ser transitoria sino también fluctuante y recurrente, en la que pueden existir múltiples episodios de isquemia y reperfusión aguda que alteren la tasa de progresión de la necrosis. Por ello no es una cuestión evolutiva lineal con respecto al tiempo, sino que existen factores externos condicionantes de que aparezca, y de que se repita, como puede ser la reperfusión espontánea o la presencia de colaterales. Birnbaum estudió en 1995 la aparición de distorsión en los episodios de reelevación del ST en el IAM, y observó que la aparición de distorsión era más frecuente aún en estos episodios de relevación que en el ECG inicial, de forma independiente de si la había presentado inicialmente. Esta relación estaba presente si la re-elevación era precoz (dentro de las primeras 24 horas), y no se mantenía en las relevaciones tardías. Una posible explicación a este hecho es que las re-elevaciones precoces están traduciendo una re-oclusión coronaria, mientras que las tardías suelen ser más mantenidas, en relación con zonas de disquinesia o aneurisma ventricular³¹.

Con respecto al criterio de distorsión más hallado, creemos que era esperable el resultado obtenido. El criterio tipo B es menos frecuente, ya que, por definición y al referirse únicamente, salvo las excepciones descritas, a derivaciones precordiales derechas, difícilmente puede superar su aparición en 3 derivaciones en

el ECG. En nuestro caso no hay ningún paciente que lo cumpla en más de dos derivaciones. Existe un pequeño grupo de pacientes en los que se cumple la presencia de IG3 por la mezcla de un criterio de cada tipo, pero lo más frecuente es encontrar al paciente con dos derivaciones con criterios de distorsión tipo A, ya que este puede ser aplicable a todas las derivaciones excepto AVR. Podría ser interesante valorar la existencia de diferencias con respecto a los eventos clínicos y los parámetros medidos por resonancia entre estos tres grupos (IG3 por criterio A, IG3 por criterio B e IG3 por mezcla de ambos) y establecer si existen distinta repercusión clínica entre ellos, pero en nuestro caso nos encontramos ante un tamaño muestral muy pequeño de pacientes con criterio tipo B y criterio combinado tipo A+B para llevarlo a cabo. En la literatura tampoco hemos encontrado un análisis similar, quizá por la misma limitación. La existencia de una relación progresiva y directamente proporcional entre la magnitud del tamaño del IAM y la presencia de un mayor número de derivaciones con distorsión también sería un análisis de gran interés, pero la proporción de pacientes con un número de derivaciones con IG3 igual o mayor de 3 fue escasa para llevarlo a cabo con garantías estadísticas.

En lo que respecta a la población incluida en este estudio, pensamos que es representativa de la población española general y en particular de los pacientes españoles que debutan con un primer episodio de SCACEST, en relación con sus características basales y los factores de riesgo, como atestiguan la proporción similar de los mismos con los pacientes incluidos en registros previos como el TRIANA, IBERICA y REGICOR¹⁰⁹⁻¹¹¹. Pensamos, por tanto, que podemos hacer extensible los datos obtenidos a nuestros pacientes de la práctica diaria atendidos en los servicios de Urgencias y Emergencias por SCACEST.

En nuestro estudio se incluyeron 10 pacientes con BCRDHH. Estos pacientes no fueron incluidos por Birnbaum en de sus estudios, aunque sí en varios estudios publicados por nuestro grupo, en los que se excluyeron los pacientes con

bloqueo de rama izquierda, pero no con BCRDHH⁵⁰⁻⁵². En relación con el bloqueo de rama derecha no hemos encontrado en la literatura datos que nos justifiquen la no aplicación a estos pacientes. La explicación fisiopatológica del bloqueos de rama derecha probablemente es diferente, y está más relacionada con la presencia de obstrucción en la porción proximal de la arteria descendente anterior¹¹². Estamos de acuerdo con la exclusión de los pacientes con bloqueo de rama izquierda por los criterios clásicos¹⁵ y los revisados²⁷, ya que la dirección de despolarización ventricular necesaria que parte desde el septo derecho, hace poco probable que se pueda aplicar el criterio de la pérdida de la S en V1-3, así como que exista una R dominante en dichas derivaciones, a la que aplicarle el criterio de $J/R \geq 0,5$. En las derivaciones precordiales V4-6, así como en D I o AVL, la aplicabilidad de este patrón tampoco es probable que llegue a darse, dada la gran alteración de la repolarización que acompaña al bloqueo de rama izquierda²⁶. En nuestra experiencia, la aplicación del criterio A en los pacientes con bloqueo de rama derecha no ofrece ninguna dificultad. por eso, a pesar de ser excluidos por Birnbaum, hemos decidido incluirlos en esta tesis. En cualquier caso, los análisis se repitieron con y sin incluirlos, sin diferencias entre ambos.

6.2 Valoración global de resultados, comparación con datos previos

En el grupo de pacientes analizados, se demuestra con nuestros datos que la distorsión en el ECG pre-angioplastia se relaciona de forma independiente con un mayor tamaño del miocardio infartado, medido tanto por enzimas liberadas a la circulación sanguínea como por RM, en pacientes manejados de acuerdo a las guías de práctica clínica vigentes actualmente, utilizando la angioplastia primaria como técnica de elección en la revascularización de la arteria culpable en menos de 6 h desde el inicio de los síntomas¹¹³⁻¹¹⁴. Nuestros resultados parten de la existencia de dos grupos comparables entre sí, sin diferencias en lo respectivo a las características basales. Estas diferencias tampoco existieron en el grado Killip al ingreso. Cabe recordar que los pacientes con Killip mayor de II en la primera evaluación fueron excluidos del estudio. La clasificación Killip-Kimpball es usada como medida cuantitativa del grado de insuficiencia cardiaca, y podría ser un subrogado de la fracción de eyección. Podemos pensar a priori que este dato nos está diciendo que no van a existir diferencias significativas con respecto a la fracción de eyección, lo cual comprobamos más adelante, aunque se trata de una medición realizada en la valoración inicial, sobre la que pueden influir otros muchos factores.

Es relevante destacar que el tamaño del infarto es el principal predictor de morbimortalidad en los pacientes con SCACEST^{92,114-118}, y en estos pacientes es ampliamente conocido que los mayores determinantes del tamaño del IAM son el área en riesgo, la demora en la revascularización (duración de la isquemia)^{92, 116-119}, y la propia severidad de la isquemia¹¹⁸. Cuando hablamos de las características

basales incluimos en las mismas un tiempo síntomas-balón similar, pero incluso partiendo de esta premisa hemos encontrado diferencias ampliamente significativas con respecto al tamaño de IAM a favor de los pacientes con distorsión. El concepto de severidad de isquemia es más complicado y en él se conjugan múltiples factores tanto de perfusión (presencia o no de flujo residual, colaterales,...) como metabólicos (demanda metabólica, pre o postcondicionamiento, tratamiento farmacológico, ...) y además es, como hemos dicho, fluctuante en el tiempo, por lo que resulta prácticamente imposible llevar a cabo una medición precisa de la misma¹¹⁹. Sin embargo, sí que hemos obtenido en nuestro caso una clara significación con respecto a una mayor área de miocardio en riesgo en pacientes con IG3. Por tanto, podemos afirmar que la existencia de distorsión en el QRS es una característica del ECG que refleja la existencia de una mayor área de miocardio en riesgo, la cual va a determinar un mayor tamaño del infarto final. A pesar de que el estudio estaba inicialmente planteado para valorar la relación con el tamaño del IAM, podemos decir que esta variable es un resultado del área en riesgo, y que la IG3 se relaciona fundamentalmente con ésta última.

Se desprende de estos datos que la IG3 es un marcador de mayor área en riesgo, la cual a su vez viene determinada por múltiples variables anatómicas, hemodinámicas, humorales, tisulares, y ambientales, un hallazgo que es resultado de ellos y que hace de señal de alarma. Se trata de un parámetro que desde el momento inicial nos advierte que son pacientes con un peor pronóstico en relación con el desarrollo posterior de una mayor área de necrosis si no se actúa de forma eficaz. Nos parece muy interesante el hecho de tener un dato que nos permita predecir qué pacientes van a evolucionar peor desde un primer momento, para así optimizar al máximo las terapias, y que este dato se pueda obtener de forma tan sencilla, rápida y barata como realizando un simple ECG a la cabecera de la cama del paciente, sin necesidad de grandes despliegues tecnológicos, de retrasar las

medidas terapéuticas ni de someter al paciente a test en los que sufra el riesgo de inestabilización.

Ya se ha descrito que muy pocos estudios⁹⁹⁻¹⁰² y con importantes limitaciones han evaluado la relación entre IG3 y el tamaño del IAM por RM. Y cabe destacar de nuevo que la RM es el método “*gold standard*” para la valoración del tamaño del IAM, por encima de otros parámetros como los biomarcadores (por ejemplo la liberación de troponinas o la CPK) que pueden estar influenciados por otros factores, tales como el grado de hipertrofia, la función renal, la edad, etc.¹¹⁹⁻¹²³. En los trabajos anteriormente referidos se hablaba, como se detalló en la introducción, bien de un escaso número de pacientes o bien de infartos de diferentes localizaciones. En algunos de ellos no se proporcionaron resultados ajustados según parámetros relevantes o el ajuste no fue adecuado a los resultados expuestos, por lo que se hacía difícil la aplicación de sus conclusiones a la realidad.

En el primer estudio, el publicado por Weaver et al en 2011⁹⁹, se relaciona la presencia de IG3 con un mayor tamaño del IAM, pero sobre todo con mayor daño microvascular y hemorragia intramiocárdica valorada con RM. En su caso, se recogen únicamente a 37 pacientes en un estudio monocéntrico y con IAM de distintas localizaciones, de los cuales sólo el 50% eran IAM anteriores. En este estudio sólo se integraron los datos del ECG de ingreso, no se contempló la posibilidad de que el paciente pudiese desarrollar IG3 en otro momento pre APTC, por lo que no se realizó o, al menos, no se valoró, ningún otro ECG desde su llegada hasta la revascularización, con lo que aumentan las posibilidades de pérdida o mala clasificación de pacientes con/sin IG3. Por otro lado, contemplan como fase inicial las primeras 12 desde el inicio del dolor, con lo cual parte de los pacientes ya están relativamente evolucionados, al llevar más de 6 horas de oclusión coronaria, pasadas las cuales las posibilidades de influir sobre el tamaño del infarto son bastante limitadas, y la utilidad de los predictores del tamaño del infarto tiene menos impacto. Analizando la metodología aplicada a la obtención de

los datos de RM, podemos apreciar que las imágenes se adquieren en un amplio rango temporal, entre los 2 y 7 días tras el IAM. Está descrito que el edema miocárdico tras el IAM aparece con un patrón bimodal, con una primera oleada en los primeros instantes tras la reperfusión coronaria y que se disipa en las primeras 24 horas, y una segunda oleada, que aparece de forma progresiva días después del daño, con un máximo a los 7 días, por lo que parece ser que éste es el momento óptimo para su medición¹²⁴, y no antes. En caso de realizar la prueba al segundo día podríamos infraestimar el daño establecido. En nuestro caso se eligió y respetó en todos los casos un estrecho margen de tiempo, entre 5 y 7 días tras el IAM, homogéneo para todos los pacientes. Sabemos que los cambios tisulares en la primera semana tras el IAM son muy dinámicos, por ello es de suma importancia establecer una ventana de tiempo pequeña y común para todos, para que sea comparable. Además nuestro protocolo de adquisición fue único y el análisis de los resultados fue efectuado por los mismos investigadores.

En el análisis estadístico del trabajo de Weaver, además, la relación con un mayor tamaño del IAM se obtiene únicamente de forma simple y no ajustada, no obteniendo significación la distorsión como predictor de un mayor tamaño de IAM o de mayor área en riesgo tras una regresión lineal univariada, en la que la IG3 sólo fue predictor de mayor hemorragia intramiocárdica y mayor daño microvascular. Cuando se realizó el análisis por subgrupos según la localización del IAM, en el caso de la localización anterior no encontraron relación con el tamaño de IAM, sí en los IAM inferiores, pero sin relación con el área en riesgo. La principal limitación para ello, como reconocen sus autores, es la falta de potencia por el bajo número de pacientes recogidos.

Un año después fue publicado el estudio de Nimura et al¹⁰⁰. En su caso también obtuvo relación entre el tamaño del IAM y la presencia de IG3 en el ECG, poniendo además en relación las derivaciones con distorsión con la localización de la isquemia en la RM. El tamaño muestral en este trabajo también es bajo, son 50

pacientes en total, de los cuales casi el 50% (46%) presentan distorsión en el ECG de ingreso. Llama la atención la alta proporción de IG3 obtenida. Los datos son analizados de forma retrospectiva e incluyen infartos de cualquier localización, siendo los anteriores solamente el 36% del total, y además con diferencias que no son mencionadas por los autores con respecto a la aparición con/sin distorsión (31% en el grupo con distorsión, 41% en el grupo sin distorsión), tomando como única referencia el ECG de ingreso. La RM está realizada con un rango de 4 días entre el quinto y el noveno post-IAM, lo cual, metodológicamente es preferible al caso anterior, aunque no deseable. Con respecto al análisis estadístico, se muestran los datos en bruto, sin ajustar, por lo que no se puede afirmar que la asociación encontrada sea independiente de otros factores.

En 2013, Schoos et al¹⁰¹, publicaron un trabajo en el que también encontraron que la IG3 era un predictor independiente de un menor índice de miocardio salvado. Pero en este estudio el foco de atención se centraba en valorar las mejora aportada por un índice complejo de la agudeza de la isquemia, el score Anderson-Wilkins, como predictor de beneficio de la reperusión frente al tiempo síntomas-balón que puede ser usado de forma habitual. Usaron datos procedentes del ensayo POSTCON II como referencia, del que incluyeron a 146 pacientes. Cabe destacar que este estudio, al igual que los llevados a cabo por nuestro grupo, incluye pacientes con bloqueo de rama derecha. Y otro punto importante es que tienen en consideración a los pacientes con IG2.5, sin embargo no quedan reflejados en los resultados obtenidos. Los pacientes presentan IAM de distintas localizaciones, constituyendo el IAM anterior el 41.7% de la muestra. Tras un análisis complejo en el que incluyen varios índices, obtienen, como hemos mencionado, que la IG3 es predictor independiente de menor miocardio salvado, sin embargo, al realizar el análisis multivariado ajustando los datos a la presencia de IAM anterior, esta asociación desaparece.

En este mismo año, poco antes de la conclusión de esta tesis, Rommel et al¹⁰² han reportado sus datos concernientes a un subestudio del ensayo AIDA STEMI (abciximab intracoronary vs intravenously drug application in ST-elevation myocardial infarction trial). Incluyen a 572 pacientes con IAM de distinta localización, entre ellos más del 50% inferiores, grupo entre el cual se distribuyen además la mayoría de los pacientes con distorsión, existiendo diferencias significativas con respecto al resto de IAM anteriores. Además de las múltiples localizaciones, en este estudio incluían a pacientes con episodios de IAM previo. La RM se realizó en un periodo de alta variabilidad, entre el primer y el cuarto día, cuando más importantes son los cambios con respecto al edema, como ya se ha comentado. En los resultados, obtuvieron una significación estadística con respecto a la relación con el tamaño del IAM medido con RM, miocardio salvado y parámetros indicativos de disfunción microvascular, entre los pacientes con/sin distorsión en el análisis univariado, pero no existe exposición de un análisis multivariado para determinar la asociación independiente de estos resultados con la existencia de IG3. En cambio, el estudio si que muestra una asociación independiente de la existencia de distorsión y la aparición de eventos clínicos en un periodo de seguimiento de un año, aunque esto es algo que nuestro grupo ya había testado hace años.

Por otro lado, nos parece también importante valorar que nuestros resultados obtenidos son concordantes con los encontrados previamente con SPECT^{16,35,36,41,42,72-74,126}, técnica con la que se ha realizado la mayor parte de la investigación en este campo. Como ejemplo, Rigborn et al midieron el tamaño de infarto en un grupo amplio de 401 pacientes, mediante un análisis post hoc de 3 ensayos clínicos randomizados con SCACEST⁴². Apreciaron una relación significativa entre la IG3 y el tamaño del IAM, pero su interpretación de los datos es complicada debido a que subdividen a los pacientes en 5 grupos distintos y los IAM tienen distinta localización, de hecho un 46% de ellos son inferiores. Yang et al,

estudiaron el mismo fenómeno en una muestra más homogénea con un 100% de IAM de localización anterior, pero muy limitada, únicamente 46 pacientes¹²⁶. También encontraron que existía una mayor área en riesgo y un mayor tamaño del IAM, pero los datos no fueron ajustados y la medición del tamaño del IAM se realizó a los 7 días, en comparación con los 30 días en los que se realizaba en el estudio de Rigborn, lo que muestra la gran variabilidad en la interpretación de los mismos. La radiación aplicada a los pacientes y la necesidad de efectuar dos inyecciones en dos momentos distintos para evaluar el área en riesgo y el tamaño del IAM, entre otros, son inconvenientes relevantes a tener en cuenta.

Nuestro estudio es el primer trabajo multicéntrico focalizado únicamente en pacientes con infarto de localización anterior y con un tamaño muestral representativo, siendo la cohorte más larga hasta su realización que estudia la relación de la distorsión del QRS en el ECG inicial y el tamaño del IAM anterior medido por RM. La homogeneidad tanto de las características de la muestra como de los aspectos relacionados con la presentación del infarto facilitan la interpretación y extrapolación de los resultados. Además, en nuestro caso realizamos un análisis multivariado, pues es conocido que en determinadas ocasiones, pequeñas variaciones en parámetros fundamentales pueden interferir en el resultado final. En este ajuste multivariado incluimos las variables de randomización del estudio METOCARD, así como el tratamiento con metoprolol, que era el objetivo del estudio primario. También se incluyó la magnitud de la elevación del ST en derivaciones de cara anterior y la elevación total del ST. Estas tres últimas variables descritas fueron de suma importancia a la hora de evaluar si realmente la existencia de distorsión nos aportaba información adicional en lo que respecta a la predicción del tamaño del IAM sobre los esquemas clásicos ya que eran las únicas que habían mostrado diferencias significativas entre las muestras iniciales. Tras este ajuste se mantuvieron los resultados obtenidos con respecto al

área en riesgo y al tamaño del IAM, con una relevante magnitud del coeficiente de variación.

Fracción de eyección

Los pacientes con distorsión tuvieron una fracción de eyección significativamente menor. Sin embargo, tras el ajuste, se perdió la significación estadística, quedando tan sólo una tendencia a una menor FE en los pacientes con distorsión. Dentro de las variables incluidas en el análisis multivariado estaba la clase Killip al ingreso, que sí fue un predictor significativo del tamaño del infarto de miocardio medido por resonancia. Los pacientes con distorsión de QRS tuvieron una FE 2.5% menor, que no alcanzó significación ($p=0.15$). Sin embargo, los pacientes con Killip II tuvieron una FE 10% menor que con Killip I ($p<0.001$). Hay que tener en cuenta que los dos grupos de pacientes incluidos fueron muy similares en sus características clínicas, e idénticos en recibir un manejo clínico óptimo, con una apertura rápida y eficaz del vaso. Por tanto, nuestros hallazgos en diferencias de tamaño del infarto serán muy valorables. La FE depende de otros factores además del tamaño del infarto, como condiciones hemodinámicas, aturdimiento miocárdico, etc, por lo que no es inesperado que no se observen diferencias significativas en el análisis multivariado.

Otros predictores del tamaño del infarto

Dentro de los factores de riesgo y las variables de aleatorización, encontramos que la hipertensión arterial muestra significación a la hora de prever el tamaño de IAM y el área en riesgo, resultando una variable protectora. Nuestro estudio no está diseñado para analizar esta relación, por lo que realmente no se deben extraer conclusiones definitivas. Podemos proponer varias hipótesis para

este hallazgo. En primer lugar podríamos pensar que no fuese un factor de protección real si no sólo relativo, debido a que el corazón hipertenso es un corazón generalmente más hipertrófico y estamos midiendo el tamaño del IAM en porcentaje del miocardio global, una misma cantidad de necrosis en gramos de miocardio infartado representa en este grupo de pacientes un porcentaje menor del miocardio global, y puede ser una variable de protección relativa. Por otro lado, podríamos pensar en un posible efecto protector del tratamiento hipotensor frente a la progresión del IAM. Existe descripción en la literatura de esta asociación de los inhibidores del eje renina/angiotensina/aldosterona en el tamaño del infarto y en el daño post-revascularización, debido a un efecto inhibidor sobre la ciclooxigenasa 2 y el tromboxano A2, induciendo inhibición en la actividad plaquetaria y en los efectos inflamatorios¹²⁷⁻¹²⁹. Es posible que nuestros pacientes hipertensos estuviesen tratados con IECA o ARA II en su mayor parte y eso condicionase el resultado encontrado, aunque no tenemos datos que lo soporten. Sin embargo, existen estudios con gammagrafía que no encuentran relación entre la hipertensión previa y el tamaño de infarto, sin hacer referencia sobre el tratamiento que recibían los pacientes previamente¹³⁰, por lo que para contrastarlo sería conveniente seguir con las investigaciones en ese sentido, sirviéndonos este trabajo únicamente como generador de hipótesis.

Otro punto sobre el que nos parece importante centrar nuestra atención es en el efecto protector que encontramos en el análisis inicial en relación al tratamiento con metoprolol, con una menor frecuencia de tratamiento con metoprolol en los pacientes con distorsión. Si bien estas diferencias no se mantuvieron tras ajustar los datos, sabemos que los resultados ya descritos y publicados del METOCARD^{103,104,131} fueron significativamente favorables a los beneficios clínicos de su administración. La diferencia estadística encontrada por nosotros entre los pacientes con y sin distorsión a este respecto podría considerarse un dato más indicativo de estos efectos beneficiosos sobre el tamaño

del IAM, y merece un análisis de esta relación que será objeto de publicación una vez realizando. Apoyan estos datos otros estudios anteriores como el de Buber et al³⁷ en el que la ausencia de uso previo de betabloqueantes en pacientes con IAM anterior que se revascularizaban con fibrinólisis era predictor independiente de falta de resolución del ST como subrogado de reperusión miocárdica.

Eventos clínicos

No hemos demostrado con esta tesis un aumento de los eventos clínicos en relación la presencia de distorsión en el ECG inicial. Si bien, efectivamente apreciamos una tendencia a presentarse con más frecuencia los eventos cardiovasculares mayores descritos durante la hospitalización en pacientes con IG3, no alcanza la significación estadística. Probablemente el tamaño de la muestra y por tanto la potencia estadística para discernir este hecho no es suficiente con el número de pacientes reclutados en este estudio a tan corto plazo, ya que no estaba predeterminado para ello. El objetivo primario era el tamaño del infarto, y en este sí se demuestran diferencias significativas. La mejora de las terapias de revascularización en la era actual hace que la aparición de eventos clínicos adversos se haya reducido y el pronóstico de nuestros pacientes sea cada vez mejor, por ello habría que aumentar de una forma muy importante el tamaño muestral para encontrar un número representativo y analizable de eventos que nos permitiese pronunciarnos con cierta seguridad en uno u otro sentido, sobre todo si quisiéramos hablar de diferencias en cuanto a mortalidad. En la literatura, las diferencias establecidas en lo que respecta a mortalidad se basan fundamentalmente en la era pre-angioplastia primaria o en los inicios de ésta, en la que se llevaban a cabo revascularizaciones con angioplastia simple de forma ordinaria. Con datos a partir del estudio GUSTO, en el que los pacientes se revascularizaban mediante fibrinólisis, la mortalidad hospitalaria fue mayor en el

grupo de IG3 frente al grupo de IG2 (6.8% Vs 3.2%, $p= 0.008$), pero solamente en los pacientes que se trataban tras 2 horas del inicio de los síntomas²⁵. En un subestudio a partir del GUSTO-IIb también se encontró una mortalidad mayor en pacientes que iban a angioplastia, pero se trataba de angioplastia simple, sin stent¹¹. Sejersten, con datos procedentes del DANAMI-2, en el que la mitad de los pacientes iban a fibrinólisis y la mitad a angioplastia primaria, encontró una mayor mortalidad a los 30 días en los pacientes con IG3³². El mayor beneficio para los pacientes con IG3 se obtenía al ser tratados antes de las 3 horas. También en nuestro terreno, García-Rubira encontró en un grupo de 634 pacientes una mayor mortalidad hospitalaria en pacientes con IG3, sobre todo a expensas de los mayores de 75 años (18% Vs 7%, $p=0.04$). De ellos un 85% fueron a angioplastia primaria⁵².

Biomarcadores

Existe una relación positiva y marcada entre la presencia de distorsión en el ECG y la mayor liberación de CPK entre nuestros pacientes, de forma concordante con los resultados previos publicados por otros compañeros^{10,16,34-36,39,41,53}. A pesar de que existen datos relevantes en la literatura previa que confirman que la relación con el resto de biomarcadores más recientes tiene el mismo signo^{54,56,59}, en el estudio primario se optó por la medición de la CPK ya que era un parámetro más uniforme en su medida todos los centros implicados. Con respecto a la troponina, por ejemplo, podían determinarse distintas fracciones o analizar con técnicas de ultrasensibilidad, lo cual limitaría el análisis e interpretación de los resultados.

Otras consideraciones

Los criterios de exclusión del estudio se restringieron a los que estaban establecidos en el ensayo METOCARD, a los que posteriormente se le sumaron aquellos pacientes en los que faltaban datos clínicos o electrocardiográficos que no permitiesen llevar a cabo el análisis requerido. Entre esos criterios de exclusión estaban los pacientes con PR mayor de 240 ms o BAV de 2º o 3º grado. Estos pacientes tienen un grado de deterioro de la conducción basal, en los que la isquemia severa podría afectar aún más a las fibras de conducción y derivar en bloqueos de grado más avanzado. Sin embargo, en los eventos clínicos no apareció ningún paciente con BAV completo como efecto secundario, el cual sí que aparece en estudios previos^{51,52} en los que no fueron excluidos, por lo que esta selección inicial puede ser la causa de no haber obtenido este tipo de eventos. Otro grupo de pacientes de nuestra práctica diaria que quedó fuera del estudio fueron los enfermos añosos, por encima de 80 años. Estos pacientes son un grupo en el que está descrita la aparición de distorsión en el ECG en caso de IAM con mayor frecuencia⁵², y además son pacientes en los que los eventos adversos son más habituales, por lo que es posible que de haberlos incluido se hubiesen producido más eventos clínicos.

No hemos encontrado ningún trazado electrocardiográfico que cumpla los criterios de distorsión en ningún paciente del estudio durante el periodo tras la revascularización, incluyendo el ECG a los 90 minutos post-angioplastia, a la semana y a los 6 meses, aunque estos trazados salían fuera del objetivo de nuestro trabajo actual. Este hecho es plausible desde el punto de vista fisiopatológico, puesto que como ya hemos mencionado, la IG3 es un grado de isquemia muy severo en el que se produce enlentecimiento de la conducción nerviosa, que se encuentra a caballo entre la IG2 y la aparición de necrosis miocárdica. A los 90 minutos post-angioplastia, el paciente tiene varias opciones, en primer lugar puede

haber sido revascularizado de forma satisfactoria, si no totalmente, al menos sí en lo que respecta al vaso responsable, por lo cual, la isquemia severa y aguda habrá desaparecido. En segundo lugar, tras el cateterismo, el vaso puede quedar abierto pero mal reperfundido, dándose el fenómeno de no-reflow. En este caso, y puesto que el ECG de control era a los 90 minutos del procedimiento, tendremos a su vez dos opciones, que la progresión haya sido hacia necrosis miocárdica, con su consiguiente onda de necrosis, o bien, tras el uso de adenosina o abciximab intracoronarios, la situación se ha solventado y la magnitud de la isquemia ha mejorado, con lo cual, también desaparece el patrón de IG3. Cabe la opción de que, en caso de haber realizado controles electrocardiográficos más continuos en el tiempo, podríamos haber visto una resolución más tardía del patrón de distorsión en el ECG en este grupo de pacientes, pero esto es sólo una hipótesis que no podemos contrastar. Por último, en tercer lugar, el vaso responsable puede quedar definitivamente ocluido, con lo que en este supuesto, ya estaremos observando la aparición de una onda de necrosis, debido al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Solamente nos planteamos que sería factible la aparición de IG3 en un ECG a los 90 minutos tras la revascularización en casos de re-IAM muy precoz. En las condiciones de nuestro estudio, esto se debería en una gran proporción de pacientes a la trombosis aguda de un stent implantado durante la angioplastia, ya que no incluye enfermos fibrinolizados. En nuestro estudio solamente se presentó un caso de re-IAM y fue fuera de las 24 primeras horas del ingreso.

6.3 Grado de isquemia 2.5

Este punto constituye un hallazgo novedoso de esta tesis. En nuestro estudio, la alteración electrocardiográfica descrita por Birnbaum como isquemia grado 2.5, con cumplimentación de criterios de distorsión en una sola derivación, aparece como predictor de un mayor tamaño de infarto, incluso tras el análisis ajustado de los datos. Este hecho apenas había sido evaluado previamente. Únicamente existe un estudio retrospectivo publicado en 2005 por Billgren, perteneciente al grupo de Birnbaum, con un pequeño número de pacientes (76 pacientes en total), en los que finalmente no se encontró relación entre su aparición y el tamaño del IAM medido mediante SPECT³⁶. En este trabajo, los IAM fueron de distinta localización y únicamente 16 pacientes tenían distorsión en una sola derivación, poco más de la mitad del número que nosotros encontramos (30 pacientes). El pequeño tamaño muestral y la alta proporción de pacientes con un IAM de localización inferior o posterior (49% del total) pudieron influir en los resultados, a pesar de que el análisis de los datos se ajustó según otros factores relevantes. En este caso de IG2.5, las diferencias son más sutiles con respecto a la IG3, de lo que se desprende que el tamaño muestral total debería sensiblemente mayor. Incluso en nuestro caso, a pesar de casi doblar la cifra de pacientes con IG2.5 y proceder de un grupo mucho más uniforme, únicamente IAM anteriores, una muestra mayor sería de gran utilidad. Es posible que ésta sea la causa de que el área en riesgo, a pesar de mostrar una tendencia a ser más amplia en pacientes con isquemia 2.5, esta tendencia no haya alcanzado la significación estadística.

Otra posible explicación de la diferencia entre nuestros resultados y los de Billgren radica en el método de medición. Las diferencias encontradas mediante RM son mucho más sensibles que las detectadas por el SPECT, por lo que, en este caso en el que el incremento del área de necrosis es menor con respecto a los pacientes con IG2 que en el caso de los pacientes con distorsión, esa mayor sensibilidad puede ser fundamental al establecer una medición más precisa.

Dicho todo esto, volvemos a destacar que éste es el primer trabajo en la literatura que demuestra la existencia de una relación entre la aparición de isquemia grado 2.5 al ingreso del paciente con IAM y un mayor tamaño final del área infartada, incluso tras ajustar por otras variables clínicas y electrocardiográficas relevantes. Es posible que el grupo de Birnbaum, ante los primeros resultados negativos obtenidos abandonasen esa vía de estudio. Hemos encontrado otro estudio reciente en la literatura en el que se menciona su existencia y clasificación, pero no recogen ningún dato específico en los resultados, por lo que es de suponer que no obtuvieron diferencias con respecto al grupo de IG2¹⁰¹.

6.4 Limitaciones

A este trabajo hay que aplicarle las limitaciones propias de un subestudio a expensas de los datos de un ensayo clínico matriz primario, a pesar de que éste era un análisis pre-especificado.

Como se mencionó previamente, el proceso de isquemia severa es dinámico, y tanto así su representación electrocardiográfica, por tanto puede que en el momento de realizar el ECG correspondiente no se captase la IG3 y el paciente fuese asignado por error al grupo equivocado. Sin embargo, en nuestro estudio, este error debe reducirse al mínimo debido a que en la mayoría de los pacientes disponíamos como mínimo de dos registros ECG de forma previa a la angioplastia, y además el tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas y la revascularización fue corto, a pesar de lo cual no es difícil que algún posible caso de distorsión no se haya detectado.

La pérdida de datos fue limitada. Más del 86% de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión de nuestro estudio tenían recogidos todos los datos necesarios para su análisis. Puede resultar llamativo la exclusión de pacientes en los que se podía analizar la existencia de distorsión pero no la elevación total del ST. Esto se debe a que existían trazados en los que no teníamos referencia de voltaje para medición, por lo que, al ser transmitidos telemáticamente no pudimos establecer la escala adecuadamente, y, por tanto, no pudimos realizar medición en milímetros. Sin embargo, a la hora de valorar la existencia de

distorsión, esto no fue una limitación, puesto que hablamos fundamentalmente de proporciones entre ondas, más que de medidas brutas.

El hecho de que sólo hallamos incluido a pacientes con infarto agudo de cara anterior con revascularización mediante angioplastia primaria, por un lado redunda en un beneficio claro para sustentar la hipótesis, proporcionando homogeneidad a los resultados, pero por otro lado limita su aplicabilidad a otros ámbitos, como a los infartos de otras localizaciones (inferiores, laterales, posteriores), pacientes con manejo conservador o revascularizados mediante fibrinólisis. También estaría limitada su aplicación a los pacientes excluidos debido a su edad, sobre todo los mayores de 80 años, y aquellos con otros trastornos de la conducción basales no correspondientes con bloqueo de rama derecha o bloqueo AV de primer grado con PR mayor de 240 ms.

El tiempo de seguimiento clínico de nuestros pacientes detallado en esta tesis es estrecho y se limita al ingreso hospitalario. El manejo invasivo precoz y con todas las recomendaciones actuales probablemente hace que las diferencias entre grupos sea menor que la que ocurriría de no concurrir un tratamiento óptimo. Por otro lado, ya hay suficientes publicaciones con muestras de mayor tamaño que demuestran la relación de la distorsión de QRS con eventos clínicos.

6.5 Importancia y aplicabilidad clínica

En el contexto del paciente con SCACEST, una rápida estratificación clínica del riesgo potencial y pronóstico del paciente desde su primera valoración es esencial. En el contacto inicial con el paciente, tras una breve entrevista (estamos ante situaciones con gran afectación clínica) y una exploración adecuada, el siguiente paso obligado es la realización de un ECG. Por ello, es de suma importancia el hecho de que con un acto que no añade demora alguna en la atención del paciente, muy rápido, seguro y barato, realizado sin necesidad de movilizar al enfermo, incluso en su domicilio o en la propia calle en los casos atendidos por los servicios de urgencias como el 061, podemos obtener una información de tanta relevancia.

Hemos demostrado que los pacientes con IG3 son los que a priori presentan un riesgo potencial de mayor pérdida de masa miocárdica tras el IAM, con lo que podemos pensar que son pacientes que precisan un abordaje más intensivo, con un control aún más estricto desde el primer momento. La derivación apremiante hacia un laboratorio de Hemodinámica es fundamental, pudiendo llegar a valorar el darles prioridad sobre otros pacientes en condiciones similares de tiempo y situación clínica que no presenten distorsión en el ECG. La rápida apertura del vaso sería de aún más vital importancia.

Pero un factor imprescindible para poder llevar esto a cabo es que el profesional sepa identificar el patrón de distorsión en el ECG de ingreso del paciente. Su desconocimiento puede crear errores diagnósticos, al atribuir esta

alteración electrocardiográfica a posibles trastornos de conducción inespecíficos, alteraciones iónicas o de otro tipo. Sólo con una difusión de estos conceptos se podrá diferenciar a este paciente con respecto al resto. Sería interesante que su explicación se ampliara a las clases de electrocardiografía de los últimos cursos de la facultad de Medicina, para que los estudiantes se fuesen familiarizando con el concepto, y de forma más específica a los servicios de Urgencias y a los residentes de Cardiología. No se puede aplicar lo que no se conoce, y en el periodo eminentemente tecnológico en el que vivimos, sería interesante volver a los parámetros clásicos de electrocardiografía para cimentar el conocimiento de nuestros profesionales. Una vez conocido y aplicado este concepto, hemos visto que nos ofrece más información que la elevación total del ST o la elevación en cara anterior, y que es más fácil y rápido de llevar a cabo que las escalas de riesgo en las que hay que ir sumando puntuaciones en función de los factores de riesgo y la presentación clínica.

Por todo ello pensamos que la presencia de distorsión en el ECG es una herramienta de utilidad práctica diaria muy beneficiosa para el abordaje de nuestros pacientes.

6.6 Perspectivas futuras:

A pesar de lo descrito, nos quedan varios factores por aclarar. La inclusión de los pacientes con bloqueo de rama derecha no está universalmente aceptada, y con nuestros datos no podemos demostrar si es lo más adecuado. Para ello necesitaríamos, como hemos mencionado, un mayor tamaño muestral de este grupo de pacientes, en un estudio diseñado para esclarecer este aspecto.

También son muy relevantes nuestros hallazgos en los pacientes con IG 2.5. Es preciso confirmar su implicación clínica y su influencia en la aparición de eventos clínicos mediante estudios prospectivos de gran tamaño.

Otros puntos interesantes a desarrollar serían la relación con IAM de otra localización, la aplicabilidad a pacientes con IAM previos, o bien si existen diferencias proporcionales al número de derivaciones con IG3 encontradas, y qué pasa con los paciente fibrinolizados o manejados con tratamiento conservador.

Uno de nuestros objetivos a medio plazo es el diseñar un protocolo de medición que podamos introducir en la memoria interna de los electrocardiógrafos, de forma que, al igual que ya nos ofrecen información básica acerca del ritmo del paciente (ritmo sinusal, fibrilación auricular, ritmo de marcapasos) y en ocasiones analiza derivaciones para mencionar la existencia de un posible IAM de distinta localización, también pueda medir y dejar registro de la existencia de distorsión en una o varias derivaciones, lo cual, como en los casos anteriores, el profesional debe revisar de forma crítica y comprobar por sí mismo que se cumplen los criterios necesarios. Eso facilitaría la difusión del concepto y magnificaría su aplicación

clínica, sirviendo como un recordatorio constante para comprobar la certeza de lo referido de forma automática. Para ello, estamos en el primer paso, que es el hallar la ruta adecuada de programación para la introducción de los datos en el dispositivo, con vistas a valorar la colaboración con las distintas casas comerciales.

Creemos conveniente destacar el peso creciente que tiene la RM en la clínica, ofreciendo al médico una gran cantidad de datos y pudiendo medir tanto el tamaño del infarto con el área en riesgo. Estos datos permitirán valorar la eficacia de los tratamientos con una elevadísima precisión. En Andalucía, la realización de este trabajo de forma aislada y sin la colaboración del CNIC hubiese resultado completamente imposible. A día de hoy existen pocas unidades de Radiología que ofrezcan este servicio y cuando lo hacen es de forma muy esporádica. Esta baja disponibilidad y el retraso en la obtención de los resultados le restan gran parte de su utilidad clínica. Es de suma importancia en esta técnica en concreto una colaboración estrecha y sinérgica entre Radiología y Cardiología para la interpretación de los resultados debido a la complejidad técnica, anatómica, funcional y fisiopatológica de la ingente información que puede ser obtenida por la CRM. Una formación óptima de los profesionales y unos medios temporo-materiales suficientes han demostrado ser coste-efectivos para el sistema sanitario en general¹³².

7. Conclusiones

1. La existencia de distorsión en la porción final del QRS en el ECG inicial del paciente valorado por SCACEST de localización anterior se relaciona de forma independiente con una mayor área en riesgo y un mayor tamaño de IAM medido mediante RM.
2. No se encontraron diferencias significativas en la relación independiente con la fracción de eyección medida a los 7 días mediante RM tras el ajuste de los datos.
3. En este mismo grupo de pacientes, la existencia de distorsión se relaciona con una mayor liberación de biomarcadores (creatinfosfoquinasa) y una mayor estancia hospitalaria.
4. No hemos encontrado diferencias significativas en lo que respecta a la aparición de eventos cardiovasculares mayores durante la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes analizados.
5. La isquemia grado 2.5 (presencia de una sola derivación con criterios de distorsión) se relaciona de forma independiente con un mayor tamaño de IAM, medido mediante RM.
6. La distorsión en la porción final del QRS en el ECG inicial es mejor marcador del tamaño del infarto que la magnitud de la elevación del ST.

8. Bibliografía

1. Medrano M., Boix R., Cerrato E., Ramirez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Publica* 2006; 80:05-15.
2. Marrugat J., Elosua R., Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55:337-46.
3. Dégano I., Elosua R., Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66:472-81.
4. Thygesen K., Alpert J., White H., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525–38; *Circulation.* 2007;116: 2634–53; *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2173–95.
5. Steg G., James S., Atar D., et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66:53.e1-e46.
6. Antman E., Cohen M., Bernink P., et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000; 284:835-42.
7. Siniorakis E., Arvanitakis S., Voyatzopoulos G., et al. Hemodynamic

- classification in acute myocardial infarction. *Chest*. 2000; 117:1286-90.
8. Eagle K., Lim M., Dabbous O., Pieper K., Goldberg R., Van de Werf F., et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. GRACE Investigators. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
 9. Zalenski R., Grzybowski M., Ross M., Blaustein N., Bock B. ECG scores for a triage of patients with acute myocardial infarction transported by the emergency medical system. *J Electrocardiol*. 2000; 33:245-9.
 10. Birnbaum Y., Herz I., Sclarovsky S., et al. Prognostic significance of the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1128–32.
 11. Birnbaum Y. Understanding the dynamic electrocardiographic changes that occur during ischemia. *J Electrocardiol* 2008; 41:431-432.
 12. Bayés de Luna, A. Bases de la electrocardiografía. De las variantes de la normalidad a los patrones diagnósticos (III): Isquemia, lesión y necrosis. Prous Science, S.A., 2007, Barcelona.
 13. Holland R., Brooks H. The QRS complex during myocardial ischemia: an experimental analysis in the porcine heart. *J Clin Invest* 1976; 57:541-5.
 14. David D., Naito M., Michelson E., et al. Intramyocardial conduction: a major determinant of R wave amplitude during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1992; 65:161-6.
 15. Birnbaum Y., Sclarovsky S. The Grades of Ischemia on the Presenting Electrocardiogram of Patients With ST Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Electrocardiol* 2001; 34:17-26.
 16. Birnbaum Y., Kloner R., Sclarovsky S., et al. Distortion of the terminal portion of the QRS on the admission electrocardiogram in acute myocardial infarction and correlation with infarct size and long-term

- prognosis (Thrombolysis In Myocardial Infarction 4 Trial). *Am J Cardiol* 1996; 78:396-402.
17. Barnhill J., Tendera M., Cade H. et al. Depolarization Changes Early in the Course of Myocardial Infarction: Significance of Changes in the Terminal Portion of the QRS Complex. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:143-9.
18. Barnhill J., Wikswo J., Dawson A., et al . The QRS complex during variant angina pectoris: studies in patients and in a canine preparation. *Circulation* 1985; 71:01-11.
19. First W., Bayley R., Bedford D. Peri-infarction block: an electrocardiographic abnormality occasionally resembling bundle-branch block and local ventricular block of other types. *Circulation* 1950; 2:31-36.
20. Grant R. Peri-infarction block. *Prog Cardiovasc Dis* 1960; 2:237-247.
21. Durrer D., van der Twel L.. Excitation of the left ventricular wall of the dog and goat. *Ann NY Acad Sci* 1957; 65: 779-803.
22. Mendez C., Mueller W., Urguiaga X. Propagation of impulses across the Purkinje fiber-muscle junctions in the dog heart. *Circ Res* 1970; 26(2):135-50.
23. Ekmekci A., Toyoshima H., Kwoczynski J., Nagaya T., Prinzmetal M. Angina pectoris. V. Giant R receding S wave in myocardial ischemia and certain nonischemic conditions. *Am. J. Cardiol* 1961; 7: 521-532.
24. Birnbaum Y, Sclarovsky S, Blum A, et al. Prognostic significance of the initial electrocardiographic pattern in a first acute anterior wall myocardial infarction. *Chest* 1993; 103:1681-87.
25. Hathaway W., Peterson E., Wagner, G. et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *JAMA* 1998; 279: 387-391.

26. Bayés de Luna. Bases de la electrocardiografía: Semiología electrocardiográfica II: Patrones diagnósticos de crecimientos, bloqueos y preexcitación. Prous Science, S.A., 2007, Barcelona.
27. Billgren T., Birnbaum Y., Sgarbossa E., et al. Refinement and interobserver agreement for the electrocardiographic Sclarovsky-Birnbaum Ischemia Grading System. J Electrocardiol. 2004; 37:149-56.
28. Birnbaum Y., Sclarovsky S., Blum A., et al. Prognostic significance of the initial electrocardiographic pattern in a first acute anterior wall myocardial infarction. Chest 1993; 103:1681-87.
29. Wimalaratna H. "Tombstoning" of ST segment in acute myocardial infarction. Lancet 1993 Aug 21; 342 (8869): 496.
30. Birnbaum Y., Sclarovsky S. Tombstoning of ST segment in acute myocardial infarction. Lancet 1993 Dec 11; 342 (8885):1494.
31. Birnbaum Y., Sclarovsky S., Hasdai D., Burstein I., Kusniec J., Strasberg B. ST segment relevation after acute myocardial infarction: marked differences in the electrocardiographic pattern between early and late episodes. Int J Cardiol 1995;48(1):49-57.
32. Birnbaum Y., Herz I., Sclarovsky S., et al. Admission clinical and electrocardiographic characteristics predicting an increased risk for early reinfarction after thrombolytic therapy. Am Heart J 1998; 135: 805-12.
33. Mager A., Sclarovsky S., Herz I., Zlotikamien B., Strasberg B., Birnbaum Y. QRS complex distortion predicts no reflow after emergency angioplasty in patients with anterior wall acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 1998;9(4):199-205.
34. Birnbaum Y., Maynard C., Wolfe S., et al. Terminal QRS distortion on admission is better than ST segments measurements in predicting final infarct size and assesing the potential effect of thrombolitic therapy in anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999;84(5):530-4.

35. Birnbaum Y., Mahaffey K., Criger D., et al. AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) Investigators. Grade III ischemia on presentation with acute myocardial infarction predicts rapid progression of necrosis and less myocardial salvage with thrombolysis. *Cardiology*. 2002;97(3):166-74.
36. Billgren T., Maynard C., Christian T., et al. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram predicts rapid progression of necrosis over time and less myocardial salvage by primary angioplasty. *J Electrocardiol* 2005; 38:187-94.
37. Buber J., Gilutz H., Birnbaum Y., Friger M., Ilia R., Zahger D. Grade 3 ischemia on admission and absence of prior beta-blockade predict failure of ST resolution following thrombolysis for anterior myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005 Sep 30;104(2):131-7.
38. Sejersten M., Birnbaum Y., Ripa R., Maynard C., Wagner G., Clemmensen P., for the DANAMI-2 Investigators. Influences of electrocardiographic ischaemia grades and symptom duration on outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis versus primary percutaneous coronary intervention: results from the DANAMI-2 trial. *Heart* 2006; 92:1577-82.
39. McGehee J., Rangasetty U., Atar S., et al. Grade 3 ischemia on admission electrocardiogram and chest pain duration predict failure of ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2007; 40: 26-33.
40. Wolak A., Yaroslavtsev S., Amit G., et al. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram predicts failure of ST resolution and of adequate flow restoration after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007; 153:410-7.

41. Postma S., Heestermans T., Ten Berg J., et al. Predictors and outcome of grade 3 ischemia in STEMI patients undergoing primary PCI. *J Electrocardiol* 2011; 44:516-522.
42. Ringborn M., Birnbaum Y., Nielsen S., et al. Pre-hospital evaluation of electrocardiographic grade 3 ischemia predicts infarct progression and final infarct size in ST elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Electrocardiol.* 2014; 47; 556-65.
43. Petrina M., Goodman S., Eagle K. The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction: current status in an era of revascularization and reperfusion. *Am Heart J* 2006;152:11-8.
44. Park S., Kang Y., Seo M., et al. Clinical Predictors of Incomplete ST-Segment Resolution in the Patients With Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J* 2009; 39:310-316.
45. Tamura A., Nagase K., Watanabe T., Nasu M. Relationship between terminal QRS distortion on the admission electrocardiogram and the time course of left ventricular wall motion in anterior wall acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65:63-6.
46. Floyd J., Maynard C., Weston P., Johanson P., Jennings R., Wagner G. Effects of ischemic preconditioning and arterial collateral flow on ST-segment elevation and QRS complex prolongation in a canine model of acute coronary occlusion. *J Electrocardiol.* 2009; 42:19-26.
47. Bigi R., Mafici A., Colombo P. et al. Relation of terminal QRS distortion to left ventricular functional recovery and remodeling in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2005; 96:1233-1236.
48. Nakamura N., Gohda M., Satani O., et al. Myocardial salvage for ST-

- elevation myocardial infarction with terminal QRS distortion and restoration of brisk epicardial coronary flow. *Heart Vessels*. 2009; 24:96-102.
49. García-Rubira J., Pérez-Leal I., García-Martínez J., et al. The initial electrocardiogram pattern is a strong predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1995; 51:301-5.
50. García-Rubira J., Núñez-Gil I., García-Borbolla R., et al. Distortion of the terminal portion of the QRS is associated with poor collateral flow before and poor myocardial perfusion after percutaneous revascularization for myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2008; 19:389-93.
51. García-Rubira J., García-Borbolla R., Núñez-Gil I., et al. Distortion of the terminal portion of the QRS is predictor of shock after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008; 12:241-5.
52. García-Rubira J., Núñez-Gil I., García-Borbolla R., et al. Distortion of the QRS in elderly patients with myocardial infarction. *Cardiol J* 2009; 16:418-25.
53. Shell W., Kjekshus J., Sobel B. Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. *J Clin Invest* 1971; 50:2614-25.
54. Omura T., Teragaki M., Tani T., et al. Estimation of infarct size using serum troponin T concentration in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*. 1993; 57:1062-70.
55. Giannitsis E., Steen H., Kurz K., et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 307-14.

56. Hallén J., Buser P., Schwitter J., et al. Relation of cardiac troponin I measurements at 24 and 48 hours to magnetic resonance-determined infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009; 104:1472-7.
57. Di Chiara A., Dall'Armellina E., Badano L., et al. Predictive value of cardiac troponin-I compared to creatine kinase-myocardial band for the assessment of infarct size as measured by cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11:587-92.
58. Shah B. Correlating infarct size and patient prognosis: are cardiac biomarkers truly insufficient? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:932.
59. Mayr A., Mair J., Schocke M., et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol.* 2011; 147:118-23.
60. Kan G., Visser C., Lie K., Durrer D. Early two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1984; 5:210-7.
61. Kloner R., Parisi A. Acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic applications of two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1987; 75:521-4.
62. Shen W., Khandheria B., Edwards W., et al. Value and limitations of two-dimensional echocardiography in predicting myocardial infarct size. *Am J Cardiol.* 1991; 68:1143-9.
63. Sagar K., Pelc L., Rhyne T., Howard J., Warltier D. Estimation of myocardial infarct size with ultrasonic tissue characterization. *Circulation.* 1991; 83:1419-28.
64. Lafitte S., Higashiyama A., Masugata H., et al. Contrast echocardiography can assess risk area and infarct size during coronary

- occlusion and reperfusion: experimental validation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1546-54.
65. Cimino S., Canali E., Petronilli V., et al. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14:805-11.
66. Thorstensen A., Amundsen B., Dalen H., et al. Strain rate imaging combined with wall motion analysis gives incremental value in direct quantification of myocardial infarct size. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13:914-21.
67. Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C., Suramelashvili N., Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews*. 2009;5(2):133-148.
68. Mistry N., Beitnes J., Halvorsen S., et al. Assessment of left ventricular function in ST-elevation myocardial infarction by global longitudinal strain: a comparison with ejection fraction, infarct size, and wall motion score index measured by non-invasive imaging modalities. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12:678-83.
69. Schulze R., Pitt B., Griffith L., et al. Coronary angiography and left ventriculography in survivors of transmural and nontransmural myocardial infarction. *Am J Med* 1978; 64:108-13.
70. Anzai T., Yoshikawa T., Asakura Y., et al. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:319-27.
71. Nixdorff U., Kissler S., Erbel R., et al. Evaluation of post-myocardial infarction regional and global left ventricular function by monoplane

ventriculography: superiority of right versus left anterior oblique projection at any infarct location. *Coron Artery Dis.* 1996; 7:885-93.

72. Gibbons R., Miller T., Christian T. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m) Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101:101-8.
73. Miller T., Sciagrà R., Gibbons R. Application of technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography in acute myocardial infarction: measuring the efficacy of therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 54:213-29.
74. Gibbons R. Tc-99m SPECT sestamibi for the measurement of infarct size. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16: 321-31.
75. Bøtker H., Kaltoft A., Pedersen S., Kim W. Measuring myocardial salvage. *Cardiovasc Res.* 2012; 94:266-75.
76. Greco A., Petretta M., Larobina M., et al. Reproducibility and accuracy of non-invasive measurement of infarct size in mice with high-resolution PET/CT. *J Nucl Cardiol.* 2012; 19:492-9.
77. Schuleri K., Centola M., Choi S., et al. CT for evaluation of myocardial cell therapy in heart failure: a comparison with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4:1284-93.
78. Qu X., Fang W., Ye J., et al. Acute and chronic myocardial infarction in a pig model: utility of multi-slice cardiac computed tomography in assessing myocardial viability and infarct parameters. *Eur J Radiol.* 2012; 81:e431-7.
79. San Román J., Candell-Riera J., Arnold R., et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología. Rev Esp Cardiol* 2009; 62:535-51.
80. Desch S., Eitel I., de Waha S., et al. Cardiac magnetic resonance

imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. *Trials*. 2011;12:204.

81. Welinder A., Hakacova N., Martin T., Engblom H. Importance of standardized assessment of late gadolinium enhancement for quantification of infarct size by cardiac magnetic resonance: implications for comparison with electrocardiogram. *J Electrocardiol*. 2011; 44:538-43.
82. Chan W., Ellims A., Duffy S., Kaye D., Taylor A. Principles, current status and clinical implications of ischaemic heart disease assessment by cardiac magnetic resonance imaging. *Intern Med J*. 2012; 42:7-17.
83. Ridgway J. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010 30;12:71
84. Monmeneua J., Bodí V., López-Lereua M., et al. Análisis mediante resonancia magnética cardiaca del miocardio salvado tras infarto. Predictores e influencia en el remodelado adverso ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:634-641.
85. García S., Abadía M., Durán A., Hernández C., Bernal E. Informe HIT 2010. España: análisis del sistema sanitario 2010. (http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/observatorioEuropeo/InformeHiT_SP.pdf, acceso el 29 de agosto de 2015).
86. Nazarian S., Bluemke D., Lardo A., et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in non ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112:2821-25.
87. Assomull R., Prasad S., Lyne J., et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1977-85.
88. Yan A., Shayne A., Brown K., et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a

- powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation* 2006;114:34-39.
89. Wu E., Ortiz J., Tejedor P., et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volumen index: prospective cohort study. *Heart* 2008; 94:730-36.
90. Cheong B., Muthupillai R., Wilson J., et al. Prognostic significance of delayed enhancement magnetic resonance imaging: survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation* 2009; 120:2069-76.
91. Klem I., Shah D., White R., et al. Prognostic Value of Routine Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Damage. An International, Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:610-619.
92. Bello D., Einhorn A., Kaushal R., et al. Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease. *Magn Reson Imaging* 2011; 29:50-6.
93. Eitel I., Kubusch K., Strohm O., et al. Prognostic Value and Determinants of a Hypointense Infarct Core in T2-Weighted Cardiac Magnetic Resonance in Acute Reperfused ST-Elevation–Myocardial Infarction *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4:354-362.
94. Kim J., Ko Y., Yoon S., et al. Correlation of serial cardiac magnetic resonance imaging parameters with early resolution of ST-segment elevation after primary percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2008; 72:1621-6
95. Nijveldt R., van der Vleuten P., Hirsch A., et al. Early electrocardiographic findings and MR imaging-verified microvascular injury and myocardial infarct size. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;

2:1187-94.

96. Weir R., Martin T., Murphy C., et al. Comparison of serial measurements of infarct size and left ventricular ejection fraction by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and electrocardiographic QRS scoring in reperfused anterior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2010; 43:230-6.
97. Kochav J., Okin P., Wilson S., et al. Usefulness of Q-Wave Area for Threshold-Based Stratification of Global Left Ventricular Myocardial Infarct Size. *Am J Cardiol* 2013; 112:174-80.
98. Sarafoff N., Schuster T., Vochem R., et al. Association of ST-elevation and non-ST-elevation presentation on ECG with transmural and size of myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Electrocardiol* 2013; 46:100-6.
99. Weaver J., Rees D., Prasan A., Ramsay D., Binnekamp M., McCrohon J. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram is associated with severe microvascular injury on cardiac magnetic resonance imaging after ST elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2011; 44:49-57.
100. Nimura A., Sakamoto N., Nakagawa N., et al. Site of transmural late gadolinium enhancement on the cardiac MRI coincides with the ECG leads exhibiting terminal QRS distortion in patients with ST-elevation myocardial infarctions. *Int Heart J* 2012; 53:270-5.
101. Schoos M., Lonborg J., Vejlstrup N., et al. A novel prehospital electrocardiogram score predicts myocardial salvage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction evaluated by cardiac magnetic resonance. *Cardiology* 2013; 126:97-106.
102. Rommel K., Badarnih H., Desch S., et al. QRS complex distortion (Grade 3 ischaemia) as a predictor of myocardial damage assessed by cardiac magnetic resonance imaging and clinical

prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jun 9. [Epub ahead of print]

103. Ibáñez B., Fuster V., Macaya C., et al. Modulation of the beta-adrenergic system during acute myocardial infarction: rationale for a new clinical trial. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:28-33.
104. Ibáñez B., Fuster V., Macaya C., et al. Study Design for the “effect of METOprolol in CARDioproteCtion during an acute myocardial InfarCtion” (METOCARD-CNIC): A randomized, controlled parallel-group, observer-blinded clinical trial of early pre-reperfusion metoprolol administration in ST segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2012; 164:473-80.
105. Ibanez B., Macaya C., Sánchez-Brunete V., et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013; 128:1495-503.
106. Raitt M., Maynard C., Wagner G., Cerqueira M., Selvester R., Weaver W. Appearance of abnormal Q waves early in the course of acute myocardial infarction: implications for efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1084-91.
107. Bar F., Vermeer F., de Zwaan C., et al. Value of admission electrocardiogram in predicting outcome of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. A randomized trial conducted by The Netherlands Interuniversity Cardiology Institute. *Am J Cardiol* 1987; 59:6-13.
108. Atar S., Birnbaum Y. Ischemia-induced ST-segment elevation: classification, prognosis, and therapy. *J Electrocardiol* 2005; 38:1-7.
109. Cequier A., Bueno H., Augé J., Bardají A., Fernández-Ortiz A., Heras M. Characteristics and mortality following primary percutaneous coronary

- intervention for acute myocardial infarction in Spain. Results from the TRIANA 1 (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:341-50.
110. Martí H., Pérez-Bárcena J., Fiol M., et al; Investigadores del estudio IBERICA. Analysis with the propensity score of the association between likelihood of treatment and event of interest in observational studies. An example with myocardial reperfusion. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:126-36.
111. Grau M., Bongard V., Fito M., et al. REGICOR, GENES Investigators. Prevalence of cardiovascular risk factors in men with stable coronary heart disease in France and Spain. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010; 103:80-9.
112. Di Chiara, A. Right bundle branch block during the acute phase of myocardial infarction: modern redefinitions of old concepts. *European heart journal*, 2006, 27: 1-2.
113. Steg G., James S., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-19.
114. O'Gara P., Kushner F., Ascheim D., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:e78-e140.
115. Brener S., Maehara A., Dizon J., et al. Relationship between myocardial reperfusion, infarct size, and mortality: the INFUSE-AMI (Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2013; 6: 718-24
116. Lønborg J., Vejlstrup N., Kelbæk H., et al. Final infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with ST elevation

- myocardial infarction predicts long-term clinical outcome: an observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14: 387-95.
117. Stone G., Dixon S., Grines C., et al. Predictors of infarct size after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction from pooled analysis from four contemporary trials. *Am J Cardiol* 2007; 100:1370-5.
118. Rodríguez-Palomares J., Figueras-Bellot J., Descalzo M., et al. Relation of ST-segment elevation before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty to left ventricular area at risk, myocardial infarct size, and systolic function. *Am J Cardiol* 2014; 113: 593-600.
119. Birnbaum G., Birnbaum I., Birnbaum Y. Twenty years of ECG grading of the severity of ischemia. *J Electrocardiol*. 2014; 47:546-55.
120. Chia S., Senatore F., Raffel O., et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1:415–23.
121. Giannitsis E., Steen H., Kurz K., et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:307–14.
122. Agewall S., Giannitsis E., Jernberg T., Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011; 32: 404-11.
123. Fernández-Jiménez R., López-Romero P., Suárez-Barrientos A., et al. Troponin release overestimates infarct size in presence of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:640-1.
124. Fernández-Jiménez R., Silva J., Martínez-Martínez S., et al. Impact of left ventricular hypertrophy on troponin release during acute myocardial

infarction: new insights from a comprehensive translational study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001218.

125. Fernández-Jiménez R., Sánchez-González J., Agüero J., et al. Myocardial Edema After Ischemia/Reperfusion Is Not Stable and Follows a Bimodal Pattern: Advanced Imaging and Histological Tissue Characterization. 2015; 65: 315-23.
126. Yang H., Lee C., Hong M., et al. Terminal QRS complex distortion on the admission electrocardiogram in anterior acute myocardial infarction and association with residual flow and infarct size after primary angioplasty. *Korean J Intern Med* 2005; 20:21-5.
127. Pedrinelli R., Ballo P., Fiorentini C., et al. Hypertension and acute myocardial infarction: an overview. *J Cardiovasc Med* 2012; 13:194-202.
128. Zhang W., Han Y., Meng G., et al. Direct renin inhibition with aliskiren protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating nitric oxide synthase signaling in spontaneously hypertensive rats. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000606.
129. Wu F., Wang H., Cai F., et al. Valsartan decreases platelet activity and arterial thrombotic events in elderly patients with hypertension. *Chin Med J* 2015; 128:153-8.
130. De Luca G., Parodi G., Sciagrà R., et al. Impact of hypertension on infarct size in ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary angioplasty. *J Hypertens*. 2013 ;31:2433-7.
131. Pizarro G., Fernández-Friera L., Fuster V., et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2356-62.

132. Campbell F., Thokala P., Uttley L., et al. Systematic review and modelling of the cost-effectiveness of cardiac magnetic resonance imaging compared with current existing testing pathways in ischaemic cardiomyopathy. *Health Technol Assess* 2014;18:1-120.

Apéndice 1. Abreviaturas y siglas más usadas:

AMISTAD: Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine

APPROACH score: Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease score

APTC 1ª: angioplastia primaria

AV: auriculoventricular

BARI score: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation score

BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del haz de Hiss

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss

CNIC: centro nacional de investigaciones científicas

CPK: creatin-fosfokinasa

cTn: troponina cardiaca

DANAMI-2: Danish Trial in Acute Myocardial infarction 2

DTD: diámetro telediastólico

DTS: diámetro telesistólico

ECG: electrocardiograma

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FC: frecuencia cardiaca

FE/FEVI: fracción de eyección/ fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries

IAM: infarto agudo de miocardio

IG3: isquemia grado 3

METOCARD: METOprolol in CARDioprotection during an acute myocardial Infarction

Mm: milímetros

mM: miliMoles

MV: milivoltios

NT- pro BNP: N-terminal probrain natriuretic peptid

OR: odds ratio

PAT: potencial de acción transmembrana

PET: Positron emission tomography

PTD: potencial transmembrana diastólico

RM: resonancia magnética

SCA: síndrome coronario agudo

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SPECT: single positron emission computerized tomography

STIR: short tau inversión recovery

TAC: tomografía axial computerizada

Tc: tecnecio

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

VI: ventrículo izquierdo

VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo